

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 196

TITRE DE LA THÈSE

LA MALADIE DE REFSUM :
Mise au point des données actuelles

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

François GREPIN

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon*

né le 26 Novembre 1941

à CHALON-sur-SAONE (71)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

ANNUÉE 1907-1908

TITRE DE LA THÈSE

LA MALADIE DE REFSUM :

Mise au point des données actuelles

Digitized by the Internet Archive
in 2026

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 22 Décembre 1907
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

François GARNIER

Docteur en Médecine à l'École de Médecine de Lyon

Après la Faculté de Médecine de Lyon

et le 20 Janvier 1911

à CHATELAIN (M.)

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 196

TITRE DE LA THÈSE

LA MALADIE DE REFSUM :
Mise au point des données actuelles

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 13 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

François GREPIN

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon*

né le 26 Novembre 1941

à CHALON-sur-SAONE (71)

PERSONNEL de la FACULTE

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J.F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

Professeurs Honoraires :

MM. TRILLAT, GARIN, GATE, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON, ENSELME, WERTHEIMER, SARROUY,
BANSSILLON, DECHAUME, LACROIX

Professeurs :

MM. J. CIBERT	Clinique urologique
P. PONTIUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHIER	Bactériologie, Virologie, Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie
J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhino-Laryngologie et d'Audiopho- nologie

MM. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtisiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
M. DARGENT	Clinique carcinologique
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
P. GIRARD	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale
M. GIRARD	Clinique Médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALY	Physio-Pathologie des Voies respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique Médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GOINARD (1)	Clinique Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméiologie
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologique et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméio et Médecine Générale
A. GUICHARD	Anatomie Pathologique

(1) Professeurs à titre personnel.

MM. J. FRANCILLON	Séméiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie chirurgicale
X.....	Pathologie générale et expérimentale

Professeurs sans Chaire :

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologique
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIERRES	Médecine Générale
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
R. MALLEIN	Chimie analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
J. GRAS	Chimie Biologique

Maîtres de Conférences Agrégés Titulaires

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DESCOTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine Générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie

MM. D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phtisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERMET	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénérologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-phtisiologie
P. PALIARD	Médecine générale et Thérapeutique
A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologie
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MÔTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et Thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J.C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et Thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie-Obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et Chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie

Maîtres de Conférences Agrégés Stagiaires

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

Agrégés en exercice

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
M. DEVIC	Médecine Générale
R. HUGONNIER	Ophthalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-Chirurgie
A. GARDE	Médecine Générale
R. FAYSSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-Rhino-Laryngologie
A. PERRIN	Médecine Générale
J. NORMAND	Médecine Générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie Générale
J.L. CHASSARD	Electro-Radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine Générale

-oOo-

Examineurs de la Thèse :

- Président

Monsieur le Professeur P. GIRARD

- Assesseurs

Messieurs le Professeur M. JEUNE,

le Professeur Agrégé B. SCHOTT

le Docteur FREYCON.

A MES PARENTS,

Que ce travail soit pour moi l'occasion de les assurer de toute ma tendresse. En les plaçant en tête de cette dédicace, je ne fais que leur présenter un bien faible témoignage de toute la filiale reconnaissance que je leur porte.

A MON ONCLE, le Docteur R. NAUDIN,

Son dévouement, ses connaissances m'ont montré ce que pouvait être la véritable vocation d'un médecin. Son exemple m'a un peu orienté dans le choix de ma carrière.

A MA TANTE, Madame Soeur VERSET,

Son immense bonté, qui n'a d'égal que sa merveilleuse compréhension des malades, resteront pour moi l'idéal du côté humanitaire de la Médecine.

A TOUS MES PARENTS,

A TOUS MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur P. GIRARD,

Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale.

Il nous a fait l'honneur d'accepter la Présidence de cette thèse.

Au cours des six mois que nous avons passé, comme externe dans son Service, nous avons pu apprécier ses immenses connaissances. Nous avons été frappé par la manière claire et rigoureuse avec laquelle il analyse la séméiologie pour arriver rapidement à un diagnostic presque infallible.

Nous l'assurons ici de notre profond attachement.

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur JEUNE,

Professeur de Clinique Médicale Infantile et d'Hygiène du Premier Age.

Nous avons eu l'honneur de passer un semestre d'externat dans son Service et nous avons retiré un immense bénéfice de son enseignement. Nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, tant dans son domaine propre, la Pédiatrie, que dans toutes les sciences annexes qu'elle englobe. Qu'il reçoive ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Docteur SCHOTT,

Professeur Agrégé de Neuro-Psychiatrie.

C'est lui qui nous a proposé ce sujet de thèse, qui nous a dirigé et conseillé dans sa rédaction. Nous avons bénéficié, pendant six mois, de son enseignement si vivant et si clair. Nous le remercions ici pour tout ce qu'il a apporté à ce travail, qui est en grande partie le sien.

Monsieur le Docteur FREYCON,

Maître de Conférences Agrégé.

Sa gentillesse et son savoir resteront toujours dans notre souvenir. Nous savons qu'il s'est particulièrement intéressé à la maladie de REFSUM et qu'il a publié, à ce sujet, un article très documenté et dont nous nous sommes considérablement inspiré. Nous lui offrons nos respectueux sentiments.

A Monsieur le Docteur R. MASSON.

Il nous a très utilement dirigé dans nos recherches et, ayant inventorié de façon rigoureuse les malades dont nous publions les observations, il nous a transmis des dossiers aussi complets que possible. Sans lui, ce travail aurait sans doute été incomplet.

A Monsieur le Docteur QUINCY,

Pharmacien des Hôpitaux.

Toute la partie biochimique de cet ouvrage a été revue et corrigée par lui. Nous le remercions vivement de cette aide inappréciable.

A Monsieur le Docteur ROUGIER,

Ophtalmologiste des Hôpitaux.

C'est lui qui nous a guidé dans toute la partie ophtalmologique de cet ouvrage. Nous nous sommes inspiré en grande partie de sa publication à la Société d'Ono-Neuro-Ophtalmologie de la Région Lyonnaise. Qu'il reçoive ici tous nos remerciements.

A NOS MAITRES DES HOPITAUX,

chez qui nous avons eu l'honneur d'être externe.

Monsieur le Professeur J. MARION,
Professeur de Chirurgie et d'Orthopédie infantile.

Monsieur le Professeur A. TRILLAT,
Professeur de Chirurgie Orthopédique.

Monsieur le Professeur P. BERTRAND,
Professeur de Clinique Chirurgicale C.

Monsieur le Docteur H. NAUSSAC,
Maître de Conférences Agrégé de Maladies Infectieuses.

Monsieur le Professeur M. JEUNE,
Professeur de Clinique Médicale Infantile et d'Hygiène du
Premier Age.

Monsieur le Professeur P. GIRARD,
Professeur de Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène Mentale.

Monsieur le Professeur L. ROCHE,
Professeur de Médecine Légale et de Déontologie.

Nous avons profité de leurs connaissances et de leur
enseignement. Nous leur présentons ici notre respec-
tueux attachement.

A Monsieur le Médecin Général Inspecteur BORON,

Professeur Agrégé du Val de Grace,
Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire et
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

A Monsieur le Médecin Colonel GROSSETETE,

Bactériologiste des Hôpitaux des Armées,
Médecin Chef de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes.

HISTORIQUE

A / BILAN

En 1945, Sigvald REFSUM décrit sous le nom de "Heredo ataxia hemeraloptica polyneuritiformis" une affection familiale dont on n'avait encore jamais parlé ; en 1946, il la baptisa "Heredopathia atactica polyneuritiformis". Dans ce dernier article, il présenta l'observation de cinq malades appartenant à deux familles n'ayant aucune ascendance commune. Dans l'une de ces familles, on trouva un frère et une soeur malades, dont les parents étaient cousins germains, et une autre soeur avait une affection semblable dont elle était décédée. Dans la seconde famille, les deux malades étaient également issus d'un mariage consanguin.

En fait, une observation sur cette affection existait dans la littérature, mais sans que l'on en ait dégagé ses caractères originaux : THIEBAUT, LEMOYNE et GUILLAUMAT, en 1939, avaient présenté à la Société Française de Neurologie le cas d'un jeune homme souffrant d'une maladie qui se révéla être, plus tardivement, une affection semblable à celle décrite par S. REFSUM.

Actuellement, il existe environ une quarantaine de cas publiés.

Cette maladie peut se trouver chez l'enfant :

REFSUM, SALOMONSEN & SKATVEDT (1949),
HEYCOCK & WILSON (1958),
RICHTERICH, KAHLKE, Van MECHELEN & ROSSI (1963),
HARDERS & DIECKMANN (1964),
NORDHAGEN & GRØNDAHL (1964),
CANESTRINI & GARELLI (1965).

De toutes façons, d'après une étude de RICHTERICH, MOSER & ROSSI (1965), le début de la maladie apparaît dans un tiers des cas avant l'âge de 10 ans.

De nombreux autres cas sont actuellement relatés dans la littérature :

REESE & BARETA (1950),
CLARK & CRITCHLEY (1951),
KJELLSON (1953),

FLEMING (1957),
BILLINGS, O'CALLAGHAN & O'DAY (1957),
ASHENHURST, MILLAR & MILLIKEN (1958),
EDSTROM, GRONTOFT & SANDRING (1959),
GORDON & HUDSON (1959),
VELTEMA & VERJAAL (1961),
PECKER, FEUVRIER & HUEROU (1963),
ARDOUIN, PECKER, PETIT & FEUVRIER (1963),
DEREUX (1963),
CANESTRINI & GARELLI (1965),
KOLODNY, HASS, LANE & DRUCKER (1965),
BONDUELLE, BOUYGUES, LORMEAU & DELOUX (1965),
ALEXANDER (1966),
RAKE & SAUNDERS (1966),
NEVIN, CUMINGS & Mc KEOWH (1967).

Il y a douze rapports d'autopsie sur des malades atteints du syndrome de REFSUM :

REESE & BARETA (1950),
KJELLSON (1953),
CAMMERMEYER (1956),
BILLINGS & Coll. (1957),
EDSTROM & Coll. (1959),
GORDON & HUDSON (1959),
THIEBAUT & Coll. (1959),
ALEXANDER (1966),
NEVIN, CUMINGS & Mc KEOWH (1967),
Van BOGAERT, Van MECHELEN, MARTIN & GUAZZI (1967),

et, dans la plupart des cas, on trouvait une dégénérescence marquée des nerfs périphériques avec épaississement concentrique par des couches de tissu conjonctif, sauf dans celui de Van BOGAERT qui, lui, décrivit des lésions très précises au niveau du système nerveux central.

On a confirmé cette découverte par l'étude des biopsies nerveuses :

VELTEMA & VERJAAL (1961),
PECKER & Coll. (1963),
DEREUX (1963),
BONDUELLE, BOUYGUES, GLORMEAU & DELOUX (1966),
RAKE & SAUNDERS (1966).

Dans le cas de quelques autopsies, on a pratiqué des études microscopiques des yeux :

REESE & BARETA (1950),
BILLINGS & Coll. (1957),
GORDON & HUDSON (1959).

L'étude génétique a été pratiquée par :

REFSUM (1960),
RICHTERICH, ROSIN & ROSSI (1965).

Enfin, les études biochimiques sur cette affection sont les plus récentes, mais peut-être les plus intéressantes puisqu'elles démontrent la présence d'un acide gras anormal dans le sérum de tous les cas de cette affection, études de :

KLENK & KAHLKE (1963),
KAHLKE (1963),
RICHTERICH & Coll. (1963),
TRY, STOKKE & ELDJARN (1965),

L'étude du métabolisme de ce composé a été faite par :

STEINBERG, AVIGAN, MIZE, ELDJARN, TRY & REFSUM (1965),
ELDJARN (1965),
ELDJARN, TRY, STOKKE (1966).

Toutes ces études ont permis de mieux connaître cette affection rare mais très intéressante qu'est l'heredopathia atactica polyneuritiformis ou maladie de REFSUM.

B / EVOLUTION DES IDEES

Après l'étude initiale de REFSUM, les auteurs se sont surtout attachés à définir, le plus précisément possible, la scène clinique de cette affection, travail rapidement mené à bien et, actuellement, la symptomatologie de cette affection est bien définie. Il est à noter que dès la première description, REFSUM évoquait déjà la possibilité d'un trouble obscur du métabolisme des lipides.

Les études anatomo-pathologiques se sont efforcées de définir les lésions nerveuses correspondant à cette maladie. Dans les premiers cas vérifiés, l'accent avait surtout été mis sur les lésions centrales : destructions myéliniques dans le tronc cérébral et le cervelet, cellules chargées de graisses au niveau des leptoméninges, du pallidum, de l'épithélium, des plexus choroïdes, etc.. Mais bientôt les lésions hypertrophiques des nerfs périphériques furent découvertes et considérées comme primordiales. La dernière étude de Van BOGAERT semble cependant redonner de l'importance aux lésions centrales.

Pendant toute cette période, la maladie était considérée plus ou moins comme une affection abiotrophique, se situant entre le groupe des hérédoto-ataxies, des atrophies du type Charcot-Marie et de la polynévrite hypertrophique progressive.

Mais, en 1963, KLENK & KAHLKE découvrent dans l'urine et les extraits d'organes du cas de RICHTERICH, Van MECHELEN & ROSSI, la présence d'une haute concentration d'un acide gras tout à fait inhabituel. Dès lors, les recherches s'orientent surtout vers la biochimie qui fit très rapidement progresser nos connaissances sur l'affection : identification de cet acide gras par KAHLKE & RICHTERICH (1965), mise en évidence du caractère pathognomique de l'augmentation de cet acide phytanique dans le sérum des malades, étude des anomalies métaboliques entraînant le stockage exagéré de ce composé.

Le principal obstacle à l'étude de cette maladie réside dans son extrême rareté (une quarantaine de cas dénombrés à l'heure actuelle), mais si le nombre des malades reste restreint, en revanche ils ont été remarquablement étudiés. C'est ainsi que la même malade (une fillette habitant une vallée reculée de la Suisse) a permis :

- Une publication clinique avec données de laboratoire approfondies (RICHTERICH, Van MECHELEN, ROSSI),
- Une étude biochimique qui, d'une part met en évidence dans l'urine et les extraits tissulaires une haute concentration d'un acide gras anormal (KLENK & KAHLKE), a d'autre part permis d'isoler et d'identifier ce produit (KAHLKE & RICHTERICH).

- Enfin, une étude anatomo pathologique très récente (Van BOCAERT, Van MECHELEN, MARTIN & GUAZZI).

Malgré ces efforts, la place nosologique de l'affection reste difficile à préciser, notamment en raison des discordances qui subsistent sur le plan anatomo-pathologique. Nos observations apportent une contribution non négligeable du fait d'une étude clinique, ophtalmologique et biochimique approfondie du malade, aussi bien que de tous les membres de sa famille. Cette étude nous a permis de découvrir chez une soeur et chez un frère de notre malade une maladie de REFSUM ne se traduisant que par des signes discrets (ophtalmologiques) chez la soeur et chez le frère par des variations de l'électrorétinogramme.

A cette occasion, il a paru utile à nos maîtres, le Professeur GIRARD et le Professeur Agrégé SCHOTT, de dresser le bilan actuel de nos connaissances sur cette affection.

- o o o -

CLINIQUE

Le tableau clinique de l'heredopathia atactica polyneuritiformis a été magistralement dessiné par S. REFSUM dans son article original et il n'y a pour ainsi dire rien à ajouter, ni à corriger sinon quelques aspects de détail ou de variantes qui seront rapidement précisés par des études ultérieures.

Cette scène comprend :

A / UN TABLEAU NEUROLOGIQUE

I. La scène polynévritique et ataxique

1) La Polynévrite

C'est, en règle, elle qui amène le malade à consulter. Elle débute le plus souvent de façon progressive et attire surtout l'attention par les troubles de la marche qu'elle entraîne. Elle peut d'ailleurs présenter une allure fluctuante, entraînant une parésie des quatre membres et même des paresthésies qui restent cependant rares. Rarement l'atteinte est brutale.

De toute façon, cette polynévrite est chronique et on la retrouve constamment.

Sa topographie est en général symétrique, à prédominance distale et siégeant surtout au niveau des membres inférieurs. Il est rare que l'atteinte s'étende aux racines des membres et au thorax.

Elle comporte en règle :

- des troubles moteurs avec parésie distale intéressant en particulier la flexion dorsale du pied, d'où le steppage, et la loge antéro-externe de la jambe. Les muscles de la racine du membre sont en principe respectés. Les membres supérieurs sont beaucoup plus rarement atteints et l'on n'a guère relevé de troubles qu'au niveau des petits muscles de la main.

Cependant, on retrouve dans la littérature quelques cas très sévères avec quadriplégie totale d'installation brutale, mais parfaitement régressive.

Les troubles parétiques s'accompagnent d'une hypotonie mais qui toujours reste discrète.

- des troubles des réflexes :

Les réflexes tendineux sont presque toujours diminués ou abolis au niveau des membres inférieurs. Les achilléens en particulier sont presque toujours impossibles à obtenir, les rotuliens sont souvent perçus mais faiblement.

Les réflexes tendineux des membres supérieurs donnent des réponses beaucoup moins constantes ; le stylo radial et le bicipital seraient plus souvent atteints que le tricipital.

Les réflexes cutanés (cutané abdominal, crémastérien) sont en règle conservés. Le cutané plantaire ne donne jamais de signe de Babinski.

- Une atrophie musculaire, elle aussi à prédominance distale, au niveau des muscles parésiés ; cependant, elle reste plus contingente que les paralysies. Il faut rechercher une atrophie surtout au niveau des éminances thénar et hypothénar, ainsi qu'au niveau des interosseux de la main, et, pour les membres inférieurs, étudier les muscles situés au-dessous du genou.

Quelques fasciculations peuvent s'observer (rarement il est vrai) au niveau des petits muscles de la main ou de l'avant-bras. Cette atrophie musculaire est en relation avec l'atteinte du neurone moteur périphérique, comme le montre l'électromyogramme (ralentissement des vitesses de conduction, augmentation du temps de latence distale, potentiels de fibrillation), comme le montre également la biopsie musculaire (dégénérescences musculaires groupées en petits fascicules).

- Des troubles sensitifs :

- . La sensibilité subjective est habituellement peu touchée ; on note quelquefois des dysesthésies des pieds, des jambes et des mains avec impression de picottements, de fourmillements, de froid.

Parfois, ces troubles sont plus intenses avec hyperalgie du mollet et de la plante du pied.

- . La sensibilité objective est plus fréquemment atteinte.

En fait, les diverses sensibilités superficielles sont souvent intactes ; parfois, on découvre cependant quelques erreurs dans l'épreuve du "pique-touche", mais cela est rare. La sensibilité thermique reste le plus souvent normale.

. Par contre, la sensibilité profonde est très fréquemment atteinte. Là encore, elle présente une topographie distale "en chaussette" aux membres inférieurs, "en gant" aux membres supérieures : perte de la notion de position des doigts et des orteils dans l'espace, perte de la sensibilité vibratoire au diapason.

2) L'Ataxie

Décrite par S. REFSUM comme l'un des signes principaux de l'affection, elle n'est en fait jamais au premier plan.

Elle reste cependant fréquente avec démarche titubante, hésitante, élargissement du polygone de sustentation au repos.

Certains auteurs mettent toutefois en doute, et en particulier VELTEMA & VERJAAL, l'origine cérébelleuse de cette ataxie. En effet, le diagnostic de syndrome cérébelleux reste dubitatif chez un malade atteint d'une polynévrite car il est difficile de faire, chez un tel malade, la part des troubles de la coordination et de l'équilibre due au cervelet et celle due aux troubles de la sensibilité profonde (difficulté qui n'est d'ailleurs point particulière à cette affection). L'examen des fonctions cérébelleuses est d'autant plus difficile qu'il s'y ajoute des parésies considérables.

Il semble que l'on ne puisse retenir entièrement cette opinion (qui reste par ailleurs fort valable sur l'importance à accorder à cette ataxie dans le tableau clinique), car il existe effectivement d'autres signes de la série cérébelleuse qu'eux.

Ces signes cérébelleux (qui restent rares) sont :

- . une dysarthrie de type cérébelleux,
- . un nystagmus rotatoire.

Enfin, il faut signaler l'existence d'autres signes cérébelleux :

- . une adiadococinésie relativement fréquente,
- . une dysmétrie dans l'épreuve du doigt sur le nez ou du talon sur le genou,
parfois un tremblement intentionnel.

Cette ataxie cérébelleuse reste, en définitive, le seul chapitre de ce syndrome de REFSUM qui ne recueille pas l'unanimité des auteurs. En fait, il faut considérer que cette ataxie existe dans tous les cas de l'affection, souvent considérable d'ailleurs, donc facilement mise en évidence.

Quelle qu'en soit son étiologie (et les objections de VELTEMA & VERJAAL sont parfaitement justifiées), il faut continuer à la considérer comme l'un des signes principaux de l'affection.

II. Les signes d'atteinte du système nerveux central

Il n'existe pas de signe pyramidal (le cutané plantaire se fait en flexion, ses équivalents ne sont jamais perturbés).

Il n'y a pas non plus de signe extra-pyramidal.

Quant aux manifestations de la série striée, malgré les découvertes anatomo-pathologiques formelles de Van BOGAERT, aucun auteur à notre connaissance n'a insisté sur des déficits liés à une telle atteinte.

Aucun trouble sphinctérien ne peut être retenu comme faisant partie du syndrome de REFSUM. Cependant, la littérature décrit le cas de deux malades de R. FLEMING qui présentaient des troubles sphinctériens modérés vraisemblablement sans rapport avec notre maladie.

Il n'y a jamais de détérioration mentale et les malades, dans la mesure où ils ne sont pas sourds, coopèrent parfaitement lors de l'examen. La Littérature amène bien quelques exceptions, mais qui semblent être pure coïncidence : le malade n° 3 de l'article original de REFSUM développe une psychose aiguë, rapidement réversible il est vrai. Le malade d'ALEXANDER présenta, à 28 ans, un comportement évidemment pathologique avec détérioration mentale au point qu'il ne pouvait plus parler, qu'il riait de façon inconsciente. Ce sont là les seuls cas que l'on peut relever dans la littérature.

On ne retrouve aucune notion de crise comitiale associée aux signes de la maladie de REFSUM.

III. La dissociation albumino-cytologique

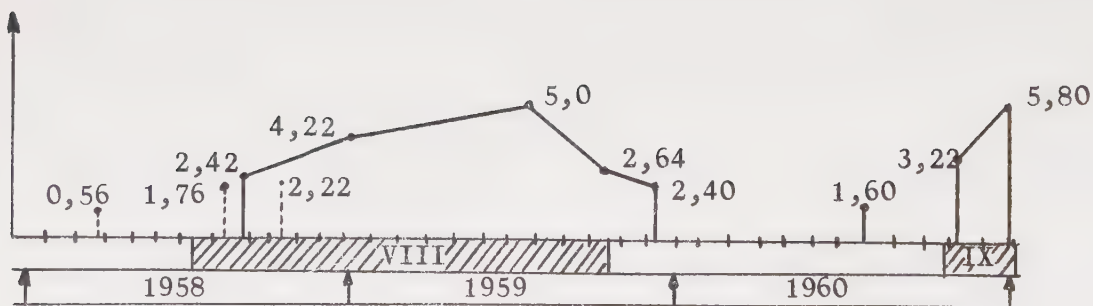
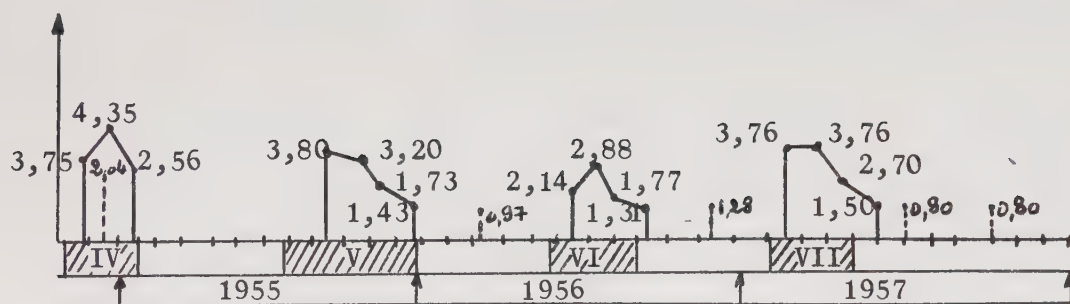
Cette dissociation albumino cytologique (jusqu'à 7 gr ^o/°° d'ALBUMINE, sans réaction cytologique dans l'observation de PECKER, FEUVRIER & LE HUEROU) est toujours très importante et constante.

Par contre, la tension du L.C.R., l'épreuve de Queckenstedt et les autres constituants du liquide céphalo-rachidien sont normaux.

On retrouve cette dissociation albumino cytologique tant à la ponction lombaire qu'en sous-occipitale.

albumine en
o.

FIGURE n° 1



— L C R lombaire

- - - L C R cysternal

▨ exacerbation de la polynévrite

Permanente, elle subit des fluctuations parallèles aux poussées cliniques, comme le montre particulièrement bien l'observation de VELTEMA & VERJAAL, qui ont pu dresser une courbe du taux de l'albumine du L.C.R. sur un espace de cinq ans, en y superposant les phases d'exacerbation de la polynévrite : il y a concordance presque parfaite entre les rechutes cliniques et les phases d'augmentation de l'albumine du L.C.R.

(voir Figure n° 1 ci-contre).

B / UN TABLEAU OPHTALMOLOGIQUE

1. Les signes oculaires sont en fait assez variés et disparates, mais trois signes sont constants :

- L'héméralopie est le premier symptôme qui apparaît en général dans la première décade de la vie. Les malades sont extrêmement gênés par le crépuscule qui leur interdit pratiquement tout déplacement car, à ce moment, leur vision est presque nulle.
- Le rétrécissement concentrique du champ visuel est aussi un signe de début. Il s'annonce par un scotome en croissant auquel succède un scotome annulaire qui évolue pour aboutir à un rétrécissement concentrique du champ visuel. Les lésions sont naturellement bilatérales.
- L'acuité visuelle centrale est souvent parfaitement conservée et normale, ce qui retarde le diagnostic de cette affection.

2. L'examen du fond d'oeil met en évidence :

Une pigmentation rétinienne presque toujours retrouvée ; mais elle diffère de la classique rétinite pigmentaire. Cette pigmentation apparaît à la périphérie de la rétine sous forme de fines mottes de pigment, donnant à la rétine un aspect "poivre et sel" assez caractéristique. La pigmentation disposée en ostéoblastes est rarement observée.

La région maculaire est plus rarement atteinte, réalisant un aspect de pigmentation en cocarde.

Parfois, enfin, dans certains zones, il existe au contraire une pigmentation rendant le réseau choroïdien très visible ; dans ces zones, on peut remarquer parfois une nette diminution du calibre des vaisseaux rétinien.

3. L'électro-rétinogramme est toujours très diminué et souvent éteint, ce qui différencie cette forme de dégénérescence pigmentaire de la classique rétinite pigmentaire.
4. Il existe quelques rares examens histologiques de la rétinite qui montrent une atrophie rétinienne avec amincissement de toutes les couches. Les cônes et les batonnets sont complètement absents ; l'épithélium pigmentaire est atrophique, presque sans pigmentation.

Une dégénérescence des cellules ganglionnaires et des couches nucléaires a été signalée.

L'épithélium ciliaire montre des dégénérescences kystiques, ce qui a amené certains auteurs à penser que la cataracte associée peut être due à une malnutrition du cristallin.

5. Les autres signes ophtalmologiques sont plus rares :

- Une cataracte en soucoupe postérieure a été rapportée dans un tiers des observations connues.
- Le myosis, parfois très serré, et la faible réaction des pupilles à la lumière et même aux collyres mydriatiques ne sont pas constants.
- Le ptosis et l'ophtalmoplégie ont été signalés.
- Enfin, les auteurs américains J. BAUM, M. TANNENBAUM et A. KOLOFRY ont rapporté en 1963 une observation de maladie de REFSUM avec dystrophie oedémateuse de la cornée ayant nécessité une greffe perforante.

Cette symptomatologie ophtalmologique est donc extrêmement riche et son association à une polynévrite doit faire discuter le diagnostic d'heredopathia atactica polyneuritiformis.

C / UN TABLEAU O.R.L.

1. Une atteinte de la première paire crânienne est fréquente mais réalise plutôt une hypoosmie, avec persistance de la perception des odeurs fortes (ammoniac, éther, etc..) qu'une anosmie totale.
2. Une surdité se rencontre aussi fréquemment. Cette atteinte peut d'ailleurs être très précoce et être remarquée plus de dix ou même vingt ans avant le début de la scène polynévritique. Elle s'accroît progressivement et sans rémission pour aboutir parfois à une surdité

totale. Il s'agit d'une surdité de type central, avec épreuves vestibulaires normales.

D / UN TABLEAU SOMATIQUE GROUPANT DIVERSES ATTEINTES

1) Troubles cutanés et osseux :

- L'ichtyose est très fréquemment retrouvée chez ces malades. La peau est sèche, rêche et desquame lors des poussées évolutives. Très fréquemment, l'interrogatoire apprend que cette particularité remonte à l'enfance.

Cette desquamation intéresse surtout la peau de l'abdomen, des pieds et des mains, mais, en fait, on peut la retrouver sur toutes les parties du corps.

- Les manifestations osseuses sont assez polymorphes : d'emblée, on peut noter très souvent un pied creux bilatéral. Il est beaucoup plus rare de mettre en évidence une cyphoscoliose.

Les radiographies squelettiques mettent en évidence :

- . des anomalies de longueur ou de largeur des métatarsiens. Ces anomalies sont, le plus souvent, symétriques, présentant des os courts et trapus s'opposant aux autres os adjacents qui paraissent anormalement longs, ce qui entraîne parfois une subluxation des divers segments les uns sur les autres.
- . Les dysplasies épiphysaires sont symétriques et atteignent les coudes, les épaules, les genoux. On note, au voisinage de l'articulation, une corticale souflée réalisant un aspect pseudo-kystique. Ces aspects se retrouvent, le plus souvent, au niveau du tiers supérieur des humérus et au niveau de la tête et du col des radius.

Il est à noter que ces manifestations osseuses surviennent dès l'enfance, restent naturellement stationnaires et, n'entraînant guère de handicap, ne sont pas spontanément décrites par le malade.

2) Les manifestations cardiaques :

Elles ne sont ni constantes ni importantes.

- ' - Cependant, dans près de la moitié des cas, on note des troubles discrets de l'électrocardiogramme, sans aucun retentissement clinique. Il s'agit essentiellement de troubles du rythme avec tachycardie sinusale, de troubles de la conduction avec allongement de l'espace

P - R ou du complexe Q R S et de troubles de la repolarisation avec aplatissement de l'onde T et dépression du segment S T.

- On ne retrouve dans la littérature que deux cas de défaillance cardiaque, qui ne semblent nullement en rapport avec l'affection (observation n° 1 de EDSTROM, GRONTOFT, SANDERING et observation de GORDON & HUDSON).

L'examen histologique du myocarde ne montre aucune atteinte ni du muscle cardiaque, ni des coronnaires. Seul le malade de GORDON présentait une cardiomégalie gauche avec signes de dégénérescence myocardique diffuse, non spécifique, probablement en rapport avec une cardiomégalie familiale associée.

- o o o -

EVOLUTION DE L'AFFECTION

A / DEBUT

Il semble, en général, être très insidieux. D'après l'interrogatoire des malades adultes, ou même des enfants, il semble que le début de l'affection se fasse surtout :

- Par l'apparition d'une héméralopie avec rétrécissement concentrique du champ visuel. Cette héméralopie gênant peu le malade n'est, le plus souvent, notée que par un interrogatoire précis et orienté. Enfin, il faut signaler que ce trouble oculaire peut apparaître de nombreuses années avant le début de l'atteinte polynévritique (plus de 25 ans dans le cas rapporté par RAKE & SAUNDERS).
- D'autres signes de début, eux aussi peu alarmants, sont :
 - . Les malformations osseuses qui semblent se développer dès l'enfance, atteignant les épiphyses et les petits os des extrémités des membres et qui, du fait de leur état stationnaire, n'alarment jamais le malade.
 - . L'ichtyose : elle remonte souvent à l'enfance, mais présente fréquemment une évolution parallèle à celle de la maladie, disparaissant lors des rémissions et recommençant lors de l'exacerbation de la scène polynévritique.
 - . Un autre mode de début est l'hypoacousie, qui s'aggrave progressivement sans rémission et qui peut débiter longtemps avant que l'on ne commence à soupçonner l'identité de l'affection.

B / PERIODE D'ETAT

On ne peut guère poser le diagnostic de cette maladie en l'absence de la symptomatologie neurologique qui débute souvent par une faiblesse des jambes qui évoluera soit progressivement, soit -mais cela reste plus rare- brutalement. La scène polynévritique et ataxique, l'atteinte ophtalmologique et ORL, ainsi que les autres signes secondaires que nous avons décrits apparaîtront peu à peu pour constituer le tableau typique de la maladie à sa phase d'état.

C / EVOLUTION ULTERIEURE

L'évolution ultérieure de cette affection est variable :

- Parfois il y a aggravation progressive, mais étalée en règle sur plusieurs années, sans rétrocession nette de la scène polynévritique, mais avec adjonction peu à peu de l'atrophie musculaire, de la surdité et du rétrécissement concentrique du champ visuel.
- Mais, le plus souvent, la maladie évolue par poussées de quelques mois (pendant lesquels le malade est presque totalement impotent), suivies de régressions qui parfois sont presque totales (la persistance d'une discrète parésie des extrémités, d'une amyotrophie, l'absence d'un réflexe tendineux signant seuls la gravité de l'atteinte précédente).

Ainsi, chez le malade de VELTEMA & VERJAAL, on a constaté 9 poussées en 25 ans, dont la durée varie entre 3 et 12 mois. 7 de ces exacerbations ont été observées en clinique et, comme le notent ces auteurs, à chaque fois qu'il y a eu aggravation, on a noté une augmentation du taux d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien, cette augmentation étant toujours suivie d'une baisse s'alliant à un rétablissement clinique. Il est donc plausible que les troubles du liquide céphalo-rachidien soient la conséquence d'une polyradiculite récidivante.

Parmi les causes probables de ces poussées évolutives, il faut noter :

- L'existence fréquente d'une infection antérieure (sphère ORL, appareil respiratoire, appareil urinaire, etc..).
- Chez la femme, on note parfois une aggravation de la poussée par la grossesse (KJELLSON, FLEMING, TOUSSAINT, COERSAND TOPPET).
- Les interventions chirurgicales peuvent déclencher aussi des poussées (REFSUM, DEREUX).

Il faut donc souligner, du point de vue thérapeutique, l'extrême sensibilité de ces malades à l'infection et à toute autre forme de stress, ce qui d'ailleurs est un trait commun à la plupart des maladies dégénératives.

- . La mort peut survenir soit brusquement au cours de l'évolution chronique, soit lors d'une poussée dans un tableau évoquant une paralysie respiratoire brutale et des troubles bulbaires (atteinte de la déglutition, vomissements incoercibles, collapsus cardio-vasculaire).

- . La thérapeutique reste inopérante dans l'état actuel de nos connaissances. Cependant, les découvertes biochimiques récentes laissent espérer une possibilité d'action, avec même des rétrocessions objectives, grâce à une diététique appropriée.

- o o o -

EXAMENS DE LABORATOIRE et TROUBLES BIOLOGIQUES

A / LES EXAMENS BIOLOGIQUES COURANTS SONT TOUS NORMAUX.

Nous n'avons retrouvé aucune anomalie :

- au niveau du sang

- . dans la numération formule sanguine,
- . dans l'hématocrite,
- . dans la bilirubine et le fer sérique,
- . au niveau du calcium sérique,
- . dans la glycémie et le taux d'urée sanguine,
- . l'électrophorèse ne montre pas de perturbation.
- . la sérologie spécifique est entièrement négative.
- . les lipides sériques totaux ne présentent pas d'anomalie ; la répartition entre triglycérides, phospholipides (lécithine, sphingomyéline, lysolécithine, céphaline) et stérols est normale. Par contre, comme nous le verrons, il y a une perturbation majeure dans la composition en acides gras de ces diverses classes de lipides.

- au niveau de l'urine, nous avons trouvé :

- . Une cytochimie normale.
- . Une densité urinaire normale.
- . Une chromatographie des acides aminés urinaires normale.
- . Des mucopolysaccharides acides de l'urine normaux.

B / LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

I.- Elles sont notées

1) Au niveau du liquide céphalo-rachidien.

Comme nous l'avons vu plus haut, on note dans tous les cas une nette dissociation albumino-cytologique (albumine souvent entre 1 et 7 g/l pour 1 à 2 éléments). L'importance de cette dissociation fluctue souvent en fonction des rechutes et des rémissions de la polynévrite.

L'électrophorèse du liquide céphalo-rachidien (en acrylamide et

immuno diffusion) montre une augmentation de la préalbumine ainsi que des globulines α 1 et α 2 immunoglobulines peu modifiées, une augmentation de l' α 2 macroglobuline.

Ces résultats évoquent une affection dégénérative,

L'acide N acétyl neuranimique et les hexoses contenus dans les protéines du L C R sont sensiblement augmentés.

2) Au niveau de l'urine.

Parfois, une fine couche graisseuse est notée à la surface de l'urine. Le sédiment contient toujours des cellules épithéliales chargées de graisses et dégénérées, parfois un cylindre aplati formé de telles cellules. Ces graisses prennent le rouge Soudan, mais ne peuvent être colorées au périodic-acid-Schiff et ne montrent pas de métachromatie au bleu de toluidine. Au microscope polarisant, on ne note pas d'anisotropisme ni de phénomène de la Croix de Malte. Sur une urine de 48 h, on peut retirer 200 mg de lipides solubles.

L'électrophorèse sur papier, d'urine concentrée, révèle la présence d'albumine α 2 et β protéine.

A l'immunoélectrophorèse, on trouve un pic α 1 et 2 α 2 ainsi que 2 β .

3) Au niveau du sang.

RICHTERICH, Van MECHELEN & ROSSI (1965) signalent dans le sérum d'une fillette de 7 ans, atteinte d'hérédoopathia atactica polyneuritiformis, dont elle décèdera :

- . Un accroissement important de coeruleoplasmine qui serait montée, au cours de l'évolution terminale, de 37 à 101 mg/100 ml de sérum.
- . Une augmentation du cuivre sérique (247 à 238 mg/100 ml).
- . Un accroissement des transaminases sériques :
 - glutamino oxalo acétiques : 12 et 454/100 ml sérum,
 - glutamino pyruvique : 4 et 364/100 ml sérum.
- . Une augmentation de l'acide N acétyl neuraminique des protéines sériques (1,5 %).
- . Une augmentation de la créatine (1,8 et 9,2 U/100 ml).
- . Une chute des cholinestérases (89 et 334/100 ml de sérum).
- . L'activité de la déshydrogénase lactique et des phosphatases acides reste normale.

II.- Conclusions

Les conclusions de RICHTERICH, devant ces divers résultats, sont les suivantes :

- Perturbation du métabolisme du cuivre.

Le taux du cuivre sérique est ici remarquablement élevé, mais cette élévation peut être expliquée par l'augmentation de la coeruloplasmine (calculée selon la formule)

$$\text{coeruloplasmine (mg/100 ml)} = \frac{\text{cuivre (mg/100 ml)} \times 0,94}{3,2}$$

L'excrétion du cuivre urinaire est normale dans le même temps.

L'augmentation des concentrations en coeruloplasmine peut être rencontrée dans quantité d'infections et autres maladies. Une augmentation marquée des cuproprotéines du plasma se retrouve toujours dans les dyslipopidoses que sont la maladie de TAY, SACHS et celle de NIEMANN, PICK.

- Perturbation du métabolisme des mucoprotéines.

L'acide N acétyl neuranimique des protéines du plasma et du L.C.R. est anormalement élevé. En plus, on note une augmentation de la quantité d'hexoses contenus dans les protéines du L.C.R. On se souviendra qu'une telle anomalie se retrouve régulièrement dans l'idiotie amaurotique familiale.

De ces résultats de RICHTERICH, il faut rapprocher les résultats obtenus par ELDJARN, TRY, STOKKE (1965). L'analyse par ultra centrifugation des protéines sériques montre une augmentation de la M (19 "S") protéine.

La même analyse par ultra centrifugation portant sur les protéines du L.C.R. montre que 94 % des protéines sédimentent dans la fraction A (4 "S").

Il y a donc augmentation bien définie des macroglobulines dans la maladie de REFSUM.

- L'augmentation des S G P T et des S G O T, la diminution des cholinestérases et une excrétion très largement diminuée de la bromsulphophtaleine (5,2 % après 45 minutes) suggèrent la présence d'une atteinte hépatique.
- L'augmentation dans le sérum de la créatine kinase, observée à plusieurs reprises peut être due soit à une atteinte cardiaque, soit à une atteinte musculaire.

Depuis que l'on sait que les affections myocardiques chroniques, comme la fibroblastose et les cardiopathies de l'ataxie de Freidrich, ne s'accompagnent pas d'augmentation de la créatine kinase du sérum, il semble probable que, en plus de la cardiopathie, on puisse retenir aussi un désordre chronique des muscles squelettiques (amiotrophie).

- La présence de cylindres graisseux dans les urines est habituellement associée à une protéinurie et est un signe d'affection chronique du rein. Cependant, de tels cylindres sont formés de cholestérols et d'esters de cholestérol et montrent les phénomènes d'anisotropisme, de croix de Malte et ne prennent pas le rouge Soudan. Les divers aspects de ces cylindres graisseux chez notre malade suggèrent que nous avons à faire à différents types de lipides. L'hypothèse que les graisses contiennent essentiellement des graisses neutres est confirmée par l'analyse chimique. A l'exception de l'embolie graisseuse et de la chylurie, à notre connaissance, il n'existe aucun type d'affection associé à une excrétion de graisses neutres.

En définitive, les découvertes de laboratoire faites chez la malade de RICHTERICH suggèrent l'existence d'un trouble des lipides (perturbations urinaires avec présence de graisses neutres, augmentation du cuivre sérique et de la coeruleoplasmine rapprochant cette affection des dyslipopidoses, augmentation de l'acide N acétyl neuraminique des protéines du sérum et du L.C.R.), associé à des atteintes évidentes du foie (augmentation des SGOT - SGPT et diminution des cholinestérases) et du rein (perturbations urinaires).

Il convient cependant d'objecter à ces conclusions de RICHTERICH, qui n'ont pour fondement qu'une seule observation, les résultats obtenus par NEVIN, CUMINGS & Mac KEOWN, portant sur deux cas de maladie de REFSUM. Pour eux, les résultats sont très dissemblables :

- . Coeruleoplasmine : 28,0 et 29,9 mg/100 ml de sérum.
- . Cuivre sérique : 135 et 118 mg/100 ml de sérum,
- . Transaminases glutamino oxalo acétiques et glutaminopyruviques normales.
- . Cholinestérases normales.

Devant ces résultats discordants, il est à souhaiter que de nouvelles recherches soient entreprises pour définir la valeur à attribuer à ces divers résultats. On peut cependant faire remarquer que ces données ne s'excluent pas formellement, la malade de RICHTERICH étant près du stade terminal, les deux malades de NEVIN n'ayant eu que peu d'atteintes poly-névritiques et étant lors des examens en assez bonne santé.

C / LA PERTURBATION PATHOGNOMONIQUE DE L'AFFECTION

Elle correspond bien, comme le présentait REFSUM dans son article original, à un trouble du métabolisme des lipides.

KLENK & KAHLKE découvraient en 1963 dans l'urine et des extraits tissulaires d'un malade atteint d'heredopathia atactica polyneuritiformis une haute concentration d'un acide gras anormal.

De nombreux travaux ont alors été entrepris pour isoler et identifier cet acide gras inconnu. Il s'agit d'un acide gras ramifié en $C_{20}H_{40}O_2$, qui s'est révélé être l'acide 3, 7, 11, 15 tétraméthyl hexadecanoïque ou acide phytanique.

Sa présence dans le plasma à un taux anormalement élevé a été retrouvée chez tous les malades atteints de syndrome de REFSUM. Alors que chez le sujet normal, le taux de cet acide phytanique est inférieur à 0,1 % des acides gras totaux, chez nos malades, ces mêmes taux se retrouvent entre 1 et 15 % des acides gras totaux.

La chromatographie gazeuse fournit un moyen aisé de séparer les acides gras constitutifs d'un mélange lipidique et permet donc d'identifier de façon précise l'acide phytanique par la mesure de son temps de rétention.

Cette découverte d'une anomalie biochimique donne sa véritable singularité à la maladie de REFSUM. Rappelons que tous les malades diagnostiqués cliniquement présentent cette augmentation d'acide phytanique. D'un autre côté, il n'a jamais été possible de trouver d'augmentation de cet acide dans des cas de maladies voisines. Dans leur article de 1966, BONDUELLE, BOUYGUES, GLORMEAU & DELOUX ont recherché, sans succès, une augmentation de cet acide phytanique chez deux malades atteints de polynévrite hypertrophique de DEJERINE SOTTAS ; chez trois patients porteurs d'amyotrophie de CHARCOT-MARIE et dans le cas de deux rétinites pigmentaires.

ELDJARN n'a, lui non plus, pas retrouvé d'augmentation d'acide phytanique dans ses études sur 4 idioties amaurotiques familiales, sur 4 syndromes de MARINESCO-SJÖGREN et sur 4 rétinites pigmentaires ; plus récemment, il a poursuivi ses études en recherchant l'acide phytanique dans le cas de maladie de TAY-SACHS, de SPIELMEYER-VOGT, d'heredo ataxie de FRIEDREICH et de maladie de Von GRAEFE sans résultats.

Cette augmentation de l'acide phytanique du sérum des patients atteints de la maladie de REFSUM est donc un stigmate biologique pathognomonique de cette affection. Les seuls cas de sujets sains où l'on retrouve parfois une élévation du taux de cet acide gras se trouvent chez les parents des malades.

Nos résultats abondent dans ce sens puisque le père et la mère de nos malades ont respectivement un taux d'acide phytanique sérique de 5,59 % et 4,67 % des acides gras totaux. Cependant, en revoyant la littérature, les données à ce sujet restent discordantes : dans l'étude de KAHLKE, il note dans un cas que la mère, en apparence saine, d'une malade présente un taux d'acide phytanique sérique aussi élevé que sa fille. Dans un autre cas, la distribution des esters méthyliques des acides gras du père et de la mère d'un autre malade restait normale. Ce désaccord semble devoir être rattaché à une variabilité dans l'expression biochimique d'un gène anormal.

- o O o -

DONNEES GENETIQUES

L'heredopathia atactica polyneuritiformis est une maladie héréditaire. REFSUM, dans son article original, l'affirmait puisque les cinq malades présentés appartenaient à deux familles sans lien de parenté entre elles et habitant loin l'une de l'autre. Dans l'une des familles, il y avait deux cas : un frère et une soeur, et dans l'autre, trois cas : deux soeurs et un cousin. Dans les deux familles, les parents des malades étaient, dans l'une cousins germains, dans l'autre cousins au second degré.

Ces données ont été retrouvées très fréquemment dans la littérature. En gros, les deux tiers des sujets traités pour maladie de REFSUM ne sont pas seuls dans leur famille à être affligés d'une semblable affection.

La fréquence de la consanguinité des parents, par ailleurs non atteints, le fait que la maladie touche aussi bien les garçons que les filles suggèrent un mécanisme d'hérédité mono factorielle autosomique récessive.

On ne connaît pas le moyen de déterminer les hétérozygotes :

- Comme nous l'avons vu, les études du taux d'acide phytanique sérique des parents restent contradictoires, certains étant élevés comme c'est le cas dans notre observation, d'autres normaux.
- Plus récemment, NEVIN, CUMINGS & Mc KEOWN ont noté que les taux de caeruloplasmine et de cuivre sérique semblent être élevés chez les membres non atteints de la famille qu'ils ont étudiée. Si ces résultats étaient confirmés par d'autres études, cet examen pourrait être utile pour détecter les hétérozygotes.

Enfin, il faut noter la remarque de RICHTERICH qui souligne que la maladie semble particulièrement fréquente chez les sujets nordiques. Il suggère même que les malades atteints de cette affection ont tous une origine scandinave. Il semble qu'une pareille affirmation ne puisse guère être retenue car, si les premiers cas ont été trouvés dans les pays nordiques, cela tient sans doute à ce que la publication originale et les premières recherches ont été surtout effectuées dans ces pays.

La découverte d'une anomalie biochimique propre à la maladie de REFSUM (l'augmentation du taux d'acide phytanique sérique probablement due à un trouble portant sur sa voie de dégradation) permet de penser qu'il s'agit là de la transmission d'un déficit génétique portant sur un système enzymatique précis de la dégradation des acides gras ramifiés. Les études actuelles n'ont pas encore permis de préciser exactement ce déficit, pas plus qu'elles ne nous permettent de relier de façon précise les données biochimiques et les altérations histologiques observées dans cette affection.

ANATOMO PATHOLOGIE

1) FOIE ET REINS

Ils sont normaux macroscopiquement.

Mais à l'étude histologique, on note des vacuoles lipidiques importantes dans les hépatocytes et les cellules de l'épithélium tubulaire rénal.

Ces deux organes sont ceux où le pourcentage d'acide phytanique, par rapport aux acides gras totaux, est le plus élevé (respectivement environ 50 % et 45 % des acides gras totaux).

2) MUSCLES SQUELETTIQUES

On note macroscopiquement, par le seul examen clinique, une atrophie des muscles périphériques des membres (éminence thénar et hypothénar, ainsi que les interosseux à la main et atteinte des muscles de la loge antéro-externe de la jambe).

A l'examen histologique, ces muscles présentent des modifications d'atrophie extensive d'origine neurogène, associées à des lésions des nerfs périphériques. Il y a des zones extensives de petites fibres en contraste avec d'autres fibres normales ou même hypertrophiées. Ces champs de petites fibres montrent une relative augmentation du nombre des noyaux, mais il y a aussi une augmentation de la taille de certains noyaux qui ont des formes bizarres et sont hyperchromatiques.

3) LE MYOCARDE

Les résultats obtenus au niveau de cet organe sont assez variables selon les auteurs.

EDSTRÖM, GRÖNTOFT & SANDERING ne trouvent qu'une atrophie diffuse du myocarde, sans signe de fibrose ni d'infiltration cellulaire.

NEVIN, CUMINGS & Mc KEOWN ne trouvent qu'une discrète hypertrophie du ventricule gauche avec, à l'examen microscopique, au niveau de la zone du noeud atrio ventriculaire une fibrose avec épaississement de l'artère nodale.

L'observation d'ALEXANDER montre, elle, des lésions beaucoup plus importantes. Le coeur est considérablement hypertrophié, avec atteinte des deux

ventricules. Le myocarde paraît pâle ; il n'y a pas de lésion des valves ni des coronaires.

A l'examen histologique, le myocarde montre une fibrose diffuse. De nombreuses et larges plaques de tissu fibreux sont découvertes, remplaçant peu à peu à leur périphérie les fibres myocardiques. Dans ces zones marginales, les fibres myocardiques sont hypertrophiées et contiennent souvent des noyaux hyperchromatiques et de forme irrégulière. On note aussi dans cette zone une inflammation oedémateuse. Dans les zones où le muscle cardiaque n'est pas atteint par le processus de remplacement fibreux, on trouve quelques irrégularités nucléaires.

Les nerfs du péricarde paraissent anormalement proéminents et de nombreuses plages montrent un espace clair autour du périnèvre, suggérant une exsudation qui aurait été dissoute durant la fixation.

De ces trois observations différentes, on ne peut guère apporter une conclusion formelle. Il semble cependant qu'il existe un processus de fibrose de remplacement au niveau des zones où le myocarde a été atteint par un processus qui reste encore mal élucidé actuellement.

4) ETUDE DE L'OEIL

On note une rétinite dégénérative avancée. Il y a atrophie rétinienne avec amincissement de toutes les couches. Apparemment une seule couche de cellules subsiste des deux couches nucléaires externe et interne. Par endroit, la couche des cônes et des bâtonnets apparaît vacuolée, déchirée et même totalement absente. La couche épithéliale de pigments est fine, atrophique et presque sans pigment, mais on note un accroissement en mottes de la quantité de pigments de la choroïde.

Les nerfs optiques ne montrent rien d'anormal, les nerfs extrinsèques de l'oeil sont normaux.

5) SYSTEME NERVEUX CENTRAL

a.- Avant les études de Van BOGAERT (1967), les données concernant les lésions anatomo-pathologiques du système nerveux central restaient assez incertaines.

- Hémisphères cérébraux :

Ils ne révèlent que des épaisissements modérés des méninges avec, au microscope, une gliose des zones superficielles du cortex au contact de ces épaisissements arachnoïdiens.

On note des granulations épendymaires dans tous les ventricules.

- Tronc cérébral :

On a trouvé, dans certains cas de lésions portant sur le ruban de Reil médian, sur les pédoncules cérébelleux supérieurs et inférieurs, sur le faisceau rubrospinal, les faisceaux olivo cérébelleux et autour des noyaux dentelés. L'olive inférieure, les noyaux vestibulaires et cochléaires dorsaux, le noyau du vague, le noyau dentelé et le noyau rouge sont parfois atteints.

Dans toutes ces zones atteintes, on note des dépôts de cellules lipofidiques avec une réaction gliale et démyélinisation.

- Dans le cervelet, des modifications identiques sont retrouvées au niveau des noyaux dentelés.
- Au niveau de la moelle épinière, on note une atrophie constante et une démyélinisation des cordons postérieurs pouvant soit se limiter au faisceau de Goll, soit s'associer à une atrophie de la corne antérieure.

CAMMERMEYER interprète cette dernière lésion comme une conséquence de la dégénérescence du neurone moteur périphérique dont l'atrophie musculaire de type neurogène représente l'expression périphérique.

b.- Le rapport de Van BOGAERT permet de mieux dégager les faits principaux qu'il a observés dans son cas, qui est cliniquement et biologiquement indiscutable.

- . Une importante surcharge graisseuse soudanophile dans la leptoméninge et les plexus choroïdes. Le produit accumulé se présentant sous forme de grosses gouttes dans le cytoplasme des macrophages ou d'une très fine poussière clairsemée dans le protoplasme des cellules histiocytaires.
- . Une lipophanérose pallidale et, à un moindre degré, une lipophanérose de la partie réticulée de la substance noire, avec atteinte neuronale discrète, démyélinisation nette et gliose.
- . Des lésions neuronales peu accusées dans le corps de Luys, les noyaux de Goll et Burdach.
- . Une atteinte ébauchée des voies spino-cérébelleuses dans leur trajet bulbaire ; la moelle n'a malheureusement pas été prélevée dans ce cas.

6) SYSTEME NERVEUX PERIPHERIQUE

L'atteinte des nerfs périphériques représente le fait anatomique de base : il s'agit d'une polyneuropathie hypertrophique et intersti-
cielle.

- Macroscopiquement, les nerfs sont hypertrophiés sur toute leur longueur avec, par places, des renflements nodulaires translucides.
- Histologiquement, il existe une réduction du nombre des axones par dégénérescence et disparition de certains d'entre eux, avec accumulation de graisses et d'une substance amorphe qui ne prend pas la coloration à l'hématoxyline-éosine et a une réaction négative au P.A.S. Les colorations de LOYER et SPIELMEYER confirment la grande perte de myéline de la périphérie vers le centre de l'axone. Les cellules de la gaine de Schwann sont hyperplasiques. Mais surtout, l'image typique d'une lésion évoluée (que l'on peut retrouver dans les biopsies nerveuses) est l'aspect en "bulbe d'oignon", le cylindraxe apparaissant entouré de couches concentriques formées, pour J. CAMMERMEYER, de fibres collagènes argentaffines disposées longitudinalement.

Ces modifications sont retrouvées au niveau de tous les nerfs périphériques, prédominant sur le plexus brachial et lombo-sacré et peuvent intéresser les nerfs crâniens (II - X) et les nerfs sympathiques. Des aspects identiques sont observés à la biopsie des rameaux nerveux périphériques.

- DEREUX & GRUNER ont étudié ces lésions au microscope électronique :

"Les coupes de microscopie électronique permettent de voir, en passant d'une fibre nerveuse à une autre, l'évolution du processus. La gaine myélinique schwannienne se déroule avec hypertrophie du cytoplasme que l'on peut noter tantôt à la face profonde, tantôt à la face superficielle et tantôt entre les spires myéliniques." Ce processus, comme dans la maladie de DEJERINE-SOTTAS, aboutit à la formation de bulbe d'oignon par précipitation du collagène le long des basales schwanniennes enroulées. Les fibres de Remark sont également touchées par l'hypertrophie schwannienne. Ce qui est un peu particulier ici, c'est l'intensité de la dégénérescence des neurites, pouvant aboutir à la destruction et à des images de dégénérescence Wallérienne.

- Il est à noter que le cas de Van BOGAERT s'oppose également à ce niveau aux données des autres auteurs, faisant évoquer la possibilité d'une forme particulière de maladie de REFSUM chez sa malade. Il décrit au niveau des nerfs périphérique une dégénérescence parenchymateuse segmentaire, du type Gombault, avec une fibrose du périnèvre hors de proportion avec les pertes des fibres myéliniques, mais il n'y avait pas de lésion typique de la polynévrite hypertrophique progressive.

Les études biochimiques ont, par ailleurs, montré une élévation marquée du taux d'acide phytanique dans le nerf sciatique des patients atteints de la maladie de REFSUM (13,8 % du taux d'acides gras totaux). Dès lors, il est possible d'imaginer la synthèse d'une myéline instable utilisant en partie cet acide gras anormal. Il en résulterait la dégénérescence myélinique observée et les images en bulbe d'oignon. Il n'est même pas interdit de penser que, ce processus se retrouvant dans d'autres affections dégénératives (et en particulier dans la polynévrite hypertrophique de DEJERINE - SOTTAS), il serait possible de découvrir à l'origine de ces autres maladies voisines un trouble du métabolisme des lipides, différent de celui de l'heredopathia atactica polyneuritiformis.

- o o o -

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE REFSUM

A / DIAGNOSTIC POSITIF

- 1) La scène clinique, actuellement bien codifiée, doit orienter le diagnostic vers cette affection. Nous rappelons qu'elle groupe :
 - Une scène neurologique
 - . polynévrite et ataxie,
 - . une dissociation albumino cytologique
 - Un tableau ophtalmologique avec
 - . héméralopie et rétrécissement concentrique du champ visuel,
 - . parfois, une cataracte ou un myosis persistant.
 - Un tableau O R L avec
 - . hypoosmie,
 - . surdité de type central.
 - Enfin les manifestations somatiques :
 - . cutanée,
 - . osseuse,
 - . cardiaque.
- 2) Le diagnostic sera confirmé par des examens complémentaires assez compliqués il est vrai, mais indispensables. Ce sont :
 - Des examens oculaires groupant
 - . le fond de l'oeil : il montre une pigmentation apparaissant à la périphérie de la rétine sous forme de fines mottes de pigments, donnant à la rétine un aspect "poivre et sel", assez caractéristique. La pigmentation disposée en ostéoblastes est plus rarement observée.
 - . L'électrorétinogramme : il est toujours diminué et souvent éteint, ce qui différencie cette forme de dégénérescence de la classique rétinite pigmentaire.
 - . La courbe adaptométrique confirme l'héméralopie en montrant une surélévation indiscutable du seuil lumineux brut.
 - La biopsie nerveuse.

Ce n'est certes pas un examen agréable, mais il apporte des renseignements très importants, surtout s'il montre l'image typique dite "en bulbe d'oignon", le cylindraxe apparaissant entouré de couches concentriques qui seraient des fibres collagènes argentaffines disposées longitudinalement.

- Mais c'est l'étude des acides gras sériques qui apporte la certitude du diagnostic en montrant une élévation marquée du taux d'acide phytanique. Depuis la découverte de cette anomalie par KAHLKE, on a vérifié systématiquement le sérum des malades et, à chaque fois, cette particularité a été retrouvée. On peut même affirmer que cette élévation de l'acide phytanique sérique est pathognomonique de la maladie de REFSUM car, malgré de nombreuses recherches, il a été impossible de retrouver pareille anomalie dans des affections voisines.

B / DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La maladie de REFSUM, comme nous l'avons montré, présente des caractères étiologiques, cliniques, anatomiques et biochimiques bien définis. Mais est-ce une maladie autonome ? Les autres hérédodégénérescences familiales du système nerveux peuvent prêter à discussion.

- Du point de vue dégénérescence centrale, il faut signaler le syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL, ainsi que l'idiotie amaurotique familiale de l'adolescent (SPIELMEYER-VOGT) ou de l'adulte jeune (FUCHS). En fait, ces affections posent peu de problèmes, n'ayant en commun avec le syndrome de REFSUM que la rétinopathie pigmentaire et s'accompagnant en règle d'une détérioration mentale que l'on ne rencontre jamais dans l'heredopathia atactica polyneuritiformis.
- Les heredo-dégénérescences neuro spino cérébelleuses posent déjà un problème plus délicat, qu'il s'agisse de la maladie de FRIEDREICH présentant elle aussi des troubles oculaires (chorio-rétinite, dégénérescence tapéto-rétinienne, cataracte et parfois atrophie optique), mais ici il manque les signes pyramidaux, et surtout de l'atrophie péronière de type CHARCOT-MARIE-TOOTH. On peut observer que le caractère distinctif essentiel reste que ces affections ne comportent pas de dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien.
- Le problème le plus difficile reste celui des polynévrites chroniques familiales. Il est vrai que la rétinopathie pigmentaire ne se trouve pas dans de telles affections, mais ce caractère reste insuffisant pour opposer ces deux affections car le syndrome de REFSUM pourrait n'être qu'une polynévrite à localisation spéciale.
- Le tableau de polynévrite régressive et à rechute, avec dissociation

albumino-cytologique ne pose pas tant le problème de la polyradiculonévrite aiguë (syndrome de GUILLAIN-BARRE) que celui des polyradiculonévrites à rechute (maladie de NATTRAS) ou des exceptionnelles polyradiculonévrites chroniques (GRÜNER & BONDUELLE). En fait, les localisations ophtalmologiques, le caractère familial de l'affection et surtout les données biochimiques ne permettent pas une telle erreur.

- Le seul problème vraiment difficile reste celui des polyneuropathies hypertrophiques intersticielles du type DEJERINE-SOTTAS. Ces affections peuvent, elles aussi, évoluer par poussées et s'accompagner (exceptionnellement, il est vrai) d'une dissociation albumino-cytologique du liquide céphalo-rachidien. Mais, dans la maladie de REFSUM, on ne peut mettre en évidence d'hypertrophie des troncs nerveux dans les divers territoires où ils sont accessibles à la palpation. On peut bien objecter que même dans la maladie de DEJERINE-SOTTAS, il arrive qu'il soit difficile d'apprécier cliniquement une telle hypertrophie, mais d'après l'article de R. AMYOT (1965), la myélographie permettrait dans tous les cas de névrite hypertrophique la mise en évidence de cette hypertrophie radiculaire qui se dessinerait sous la forme d'encoches sur la colonne opaque. Quoiqu'il en soit, il ne faut pas oublier que, du point de vue histologique, les lésions sont très voisines sinon identiques. En définitive, le seul caractère différentiel reste l'atteinte oculaires. Les rares troubles ophtalmologiques observés dans le DEJERINE-SOTTAS n'ont aucun des caractères spécifiques du syndrome de REFSUM (rétinite pigmentaire, héméralopie et rétrécissement des champs visuels).
- En fait, le problème du diagnostic différentiel est aujourd'hui beaucoup simplifié par la découverte du stigmate biochimique pathognomonique du syndrome de REFSUM : l'augmentation du taux de l'acide phytanique sérique, jamais notée dans le DEJERINE-SOTTAS. On peut donc actuellement restreindre le problème du diagnostic de la maladie de REFSUM à cette seule question : Y a-t-il augmentation du taux d'acide phytanique dans le sérum du malade ?

C / DIAGNOSTIC NOSOLOGIQUE

Comme nous venons de le voir, il reste encore très complexe, l'ensemble des données, en particulier celles de l'anatomo-pathologie, ne permettent pas de situer la maladie de REFSUM d'une façon péremtoire ni dans le cadre des hérédoto-ataxies, ni dans celui de la polynévrite hypertrophique progressive.

Quant au cadre des lipidoses, on peut relever les données biochimiques concernant l'acide phytanique, et à l'anatomo-pathologie la présence de surcharge soudanophile dans les plexus choroïdes et les leptoméniges. Il est à regretter que l'examen des viscères n'ait pas été entrepris, pour confirmer ou infirmer cette dernière hypothèse.

BIOCHIMIE

Dans son article original en 1945, S. REFSUM concluait ses données anatomo pathologiques sur l'heredopathia atactica polyneuritiformis en suggérant que cette affection familiale appartenait peut-être au groupe des dys-lipoidoses et pourrait être en rapport avec un type obscur de lipide.

KLENK & KAHLKE, en 1963, découvraient, pour la première fois, une haute concentration d'un acide gras anormal dans l'urine et les extraits tissulaires d'un sujet atteint de cette affection.

Depuis, la présence de l'augmentation de ce composé a été retrouvée chez tous les sujets atteints d'heredopathia atactica polyneuritiformis, et seulement chez eux. La nature de ce composé a rapidement été déterminée et une partie de son métabolisme élucidée.

A l'heure actuelle, la dégradation de ce produit reste imparfaitement connue et il reste encore à établir les relations qui peuvent exister entre ce composé, qui signe l'affection, et les différentes manifestations cliniques et anatomo-pathologiques de la maladie.

A / METHODE D'ETUDE

KLENK & KAHLKE, lorsqu'ils ont découvert cet acide gras anormal, ont utilisé une méthode qui, bien que variant un peu selon les auteurs, reste toujours à peu près la même :

Celle-ci comprend d'abord une séparation des acides gras

- 1) Une extraction des lipides totaux par le chloroforme-méthanol.
L'échantillon est placé par trois fois dans dix volumes (V/W) de chloroforme-méthanol 3/1 bouillant.
Après évaporation du chloroforme-méthanol par le vide, les lipides totaux sont séchés et pesés.

- 2) Saponification des lipides extraits :

On peut utiliser par exemple la solution hydroxyde de sodium 2 % - ethanol 96 % pendant deux heures.

On extrait d'abord les lipides non saponifiables, puis après acidification avec de l'acide chlorhydrique 0,5 N, on extrait les acides gras par l'éther.

- 3) Les acides gras sont alors transformés en esters méthyliques par le diazométhane libéré de la N nitrosométhylurée ou le H C L méthanol, puis sont alors soumis aux différentes méthodes de séparation des acides gras.

Les méthodes de séparation utilisées sont au nombre de deux : la chromatographie gazeuse et la chromatographie en couche mince.

a.- Chromatographie gazeuse

Différents systèmes sont proposés. Nous indiquons celui de ELDJARN : chromatographie avec 8 % de butanediol-succinate sur "chromosorb W" 100 à 120 mesh ; à 180° avec acide nitrique comme gaz d'entraînement (20 ml/minute sur colonne d'acier inoxydable 1/8").

On détermine la nature des différents produits au moyen de leurs différents volumes de rétention relative (V R) par rapport à ceux de composés étalons.

b.- Chromatographie en couche mince

On peut utiliser par exemple la méthode de KAHLKE : gel de silice G de 200 x 200 mm et d'épaisseur 0,6 mm. Développement avec l'ester éthylique de l'acide n-hexane acétique à 4 vol/1 volume.

Les diverses fractions de lipide sont localisées sous ultra-violets.

Les divers esters éthyliques des acides gras ainsi séparés sont détectés grâce à un spectromètre à scintillation (dans le cas de composés marqués). Pour cela, les diverses fractions de la chromatographie en couche mince sont éluées par le chloroforme, puis, après évaporation de ce solvant, dissoutes dans la solution de comptage.

Le gaz d'entraînement, dans le cas de la chromatographie gazeuse, arrive directement à la solution de comptage.

La solution de comptage de KAHLKE par exemple est

46 m l PPO et 0,36 m l diméthyl POPOP dans 1.000 ml de toluène et le compteur est un spectromètre à scintillation pour liquide (Tricarbo Model : 4000, Packard Instruments).

B / ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DE L'ACIDE GRAS INCONNU (KAHLKE & RICHTERICH)

- 1) Toutes les analyses se font sur 200 mg d'un extrait éthéré des urines

de 24 heures, et sur quelques grammes de foie, de rein, de graisse et de muscles squelettiques, obtenus par drill biopsie d'une personne atteinte de la maladie de REFSUM.

A partir de 400 mg d'un ester méthylique d'acide gras, on isole 183 mg de cet acide gras inconnu par chromatographie gazeuse. Après élimination de l'acide stéarique contaminant (environ 5 %) par action de l'urée, le composé purifié est recristallisé quelques temps à -40° et à -80° C.

On obtient ainsi une huile colorée dont le point de fusion est -6 à -7° C, ce qui suggère la présence d'un acide gras à chaînes latérales.

Le produit ne capte pas le brome, le composé inhabituel appartient donc au groupe des acides gras saturés.

Si on le titre avec l'hydroxyde de potassium alcoolique, on obtient un poids moléculaire de 315, ce qui suggère la formule $C_{20}H_{40}O_2$.

En comparant les volumes de rétention des divers esters méthyliques des acides gras ramifiés en chromatographie gazeuse, on peut tenter d'identifier le composé inconnu à l'acide tétraméthyl hexadécanoïque.

2) L'étude du spectre en infra rouge réalisée par HANSEN vient corroborer ces résultats.

Le spectre en infra rouge de l'ester méthylique du composé inhabituel présente :

- Une large bande à environ 1172 cm^{-1} , avec une raie aux environs de 1138 cm^{-1} .
Or, SIMPSON & SUTHERLAND décrivent une large bande à 1170 cm^{-1} , et une raie aux environs de 1150 cm^{-1} , comme étant dues aux vibrations du squelette des groupes isopropyl.
- Une double raie à environ 1370 et 1383 cm^{-1} . Or, THOMPSON & TORKINGTON décrivent deux bandes très rapprochées à 1370 et 1380 cm^{-1} comme étant caractéristiques d'un groupe isopropyl.
- Une large bande à environ 738 cm^{-1} non accompagnée par une raie importante à 727 cm^{-1} . Or, Mc MURRAY & THORNTON prouvent qu'une large bande à 735 cm^{-1} signifie une triple séquence régulière de méthylène : $R - (CH_2)_3 - R$; si une séquence irrégulière $R - (CH_2)_4 - R$ avait été présente, une raie importante serait apparue à 727 cm^{-1} .

- Il n'y a pas d'absorption à 770 cm^{-1} et une telle bande aurait été attendue si cet acide avait eu un groupe terminal éthyl.

3) Toutes ces données amènent à conclure que le composé inconnu est l'acide 3'7'11'15 tétraméthyl hexadécanoïque, baptisé ACIDE PHYTANIQUE.

La preuve en est apportée par la comparaison des caractéristiques de ce composé inconnu et de l'acide 3/7/11/15 tétraméthyl hexadécanoïque synthétisé à partir du phytol ou isolé de la graisse de beurre.

Les deux composés présentent :

- un même tracé chromatographique en couche mince ou en chromatographie gazeuse,
- un même spectre de résonnance magnétique,
- un même spectre de masse,
- un même spectre d'infra-rouge,
- une même courbe de dispersion optique rotatoire.

Il n'y a donc aucun doute ; ce composé inconnu extrait des urines et des prélèvements tissulaires d'un sujet atteint de la maladie de REFSUM est l'acide 3/7/11/15 tétraméthyl-hexadécanoïque ou acide phytanique.

C / REPARTITION DE L'ACIDE PHYTANIQUE

1) Physiologiquement, on trouve l'acide phytanique

a.- Chez l'animal :

dans la graisse de beurre (HANSEN, 1953)

dans la graisse de boeuf (HANSEN - 1965)

dans la graisse de mouton (HANSEN - 1961).

On le trouve également, mais en quantité moindre

dans le sérum du boeuf (LAUGH - 1964) et de mouton (AVIGAN - 1966)

dans la graisse périnéphrétique (HANSEN - 1965).

Cependant ces quantités restent très faibles. On doit noter que cet acide phytanique se trouve en plus grande quantité dans le sérum des herbivores (qui ingèrent beaucoup de phytol, constituant de la molécule de chlorophylle) que chez les omnivores.

Ainsi une étude de AVIGAN (1966) indiquant les quantités d'acide phytanique du sérum donne :

Source	Acide phytanique en mg/100 ml sérum
boeuf	5,9
mouton	2,4
rat	0,19
chien	0,09

b.- Chez l'homme sain :

La même étude de AVIGAN a démontré la présence d'acide phytanique dans le sérum des individus sains, mais en proportions très réduites par rapport à celles des sujets atteints de la maladie de REFSUM.

Source	Acide phytanique en mg/100 ml sérum
Contrôle 1 : sérum humain tout venant	0,21
Contrôle 2 : sérum humain tout venant	0,17 (moyenne de 0,16 - 0,17 - 0,20)
Contrôle 3 : sérum humain individuel	0,04
Sérum d'un malade atteint d'HAP : 1	56,3
Sérum d'un malade atteint d'HAP	29,1

D'après l'étude de AVIGAN tous les échantillons de sérum humain normal analysés contenaient de l'acide phytanique. La concentration dans le sérum humain varie autour de $0,4 \times 10^{-2}$ $\mu\text{g/ml}$ et représente moins de 0,1 % des acides gras totaux. L'échantillon "contrôle" : sérum

humain tout venant" du tableau ci-dessus représente la résultante d'environ 200 hommes bien portants de la région de Baltimore et le résultat peut être considéré comme la moyenne chez la population américaine urbaine.

2) Dans le cas de la maladie de REFSUM

- a.- Dans le sérum : l'acide phytanique découvert chez les sujets atteints d'heredopathia atactica polyneuritiformis avait été initialement trouvé dans les extraits urinaires et les extraits tissulaires.

Très rapidement KAHLKE retrouvait cet acide phytanique à un taux élevé dans le sérum de ces malades et, après une étude systématique, on peut conclure que jusqu'à présent tout malade atteint d'heredopathia atactica polyneuritiformis présente une augmentation importante de son acide phytanique sérique et, qu'inversement, cette augmentation ne se trouve chez aucun autre sujet exempt de cette affection.

Si nous considérons les taux d'acide phytanique présents dans les deux cas de la maladie de REFSUM décrits ci-dessus et ceux que nous publions actuellement, la différence des taux de phytanate entre ces malades et les individus normaux est très grande. Bien que l'importance de l'accumulation de phytanate dans le syndrome de REFSUM soit unique, ce produit ne peut cependant pas être considéré comme étranger à l'organisme humain sain, et il est possible que dans tous les cas, en y comprenant la maladie de REFSUM, il ait une même origine métabolique.

Un point intéressant à considérer est le cas des hétérozygotes. Dans nombre de désordres métaboliques héréditaires, il est possible de déceler l'existence d'une tare chez un porteur sans signe extériorisé. Puisque le syndrome de REFSUM est transmis comme un gène autosomique récessif, les deux parents doivent porter le gène anormal.

Nos études semblent apporter un argument en faveur de cette hypothèse. Nous avons en effet dosé l'acide phytanique sérique des deux parents et nous avons trouvé une augmentation importante de ce taux.

Les résultats de chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques sont donnés en pourcentage des acides gras :

chez le père	5,59 % de phytanate
chez la mère	4,57 % " "
chez le malade	16,4 % " "
chez un témoin	0,4 % " "

Cependant, en revoyant la littérature, les données à ce sujet restent discordantes : dans l'étude de KAHLKE, pour un cas, il note que le taux d'acide phytanique sérique de la mère d'apparence saine est aussi élevé que celui de sa fille malade. Dans un autre cas, la structure des esters méthyliques des acides gras du père et de la mère était normale à la chromatographie gazeuse. Dans une étude récente de TRY (1967), les quatre parents de deux malades étudiés ont au moins 0,2 mg d'acide phytanique dans leurs lipides sériques.

Ce désaccord peut avoir de nombreuses causes. La plus probable semble être une variabilité dans l'expression biochimique du gène anormal.

Enfin, il est intéressant d'étudier la répartition de cet acide phytanique en fonction des diverses classes de lipides. Dans les études faites par TRY K., STOKKE O. & ELDJARN N., nous trouvons les résultats suivants pour deux malades atteints d'heredopathia atactica polyneuritiformis :

	Trigly- cérides	esters du cholestérol	acides gras libres	phospho- lipides
1°sujet	22 mg %	1 mg %	2 mg %	11 mg %
2°sujet	60 mg %	1 mg %	2 mg %	30 mg %

Dans nos propres études, nous avons obtenu :

malades	33,68 %		non	17,63 %
témoin			dosés	traces

Il semble donc, d'après la concordance de ces résultats que l'augmentation de l'acide phytanique la plus importante se rencontre dans la classe des triglycérides, puis celle des phospholipides ; les acides gras libres et les esters du cholestérol ne sont que peu touchés par cette perturbation métabolique.

b.- Présence de l'acide phytanique chez le sujet atteint de maladie de REFSUM en fonction des divers organes.

Nous avons vu que les premières études biochimiques ont été faites non sur le sérum des malades mais sur des extraits tissulaires.

Différents auteurs se sont appliqués à rechercher le taux de cet acide anormal stocké dans divers organes qui, soit jouent un rôle dans le métabolisme des lipides, soit s'avèrent particulièrement touchés dans les manifestations cliniques de la maladie.

Les premières études de KAHLKE ont porté sur le foie et les reins, les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Les travaux de HANSEN ont inventorié en plus le myocarde, le cerveau et le nerf sciatique.

De ces résultats, il ressort que l'acide phytanique est stocké par ordre d'importance :

. dans le foie	56,4 % et 53,6 %	des lipides totaux
. dans le rein	44,1 % et 44 %	" " "
. dans le myocarde	42,2 %	
. muscle squelettique	19 %	des lipides totaux
. nerf sciatique	13,8 %	" " "
. dans le cerveau	8,5 %	" " "
. dans le tissu adipeux	1 %	" " "

Dans tous les cas, le taux d'acide phytanique correspondant chez un témoin est négligeable.

Si le rein et le foie semblent peu touchés cliniquement, il faut sans doute rattacher ce fait à un simple rôle de stockage de ces organes, ou bien à leur rôle important dans le métabolisme des triglycérides. Il n'en va probablement pas de même pour le nerf sciatique, le muscle squelettique et le cerveau. Toutefois, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut amener aucune relation pathogénique précise entre cette accumulation anormale et les répercussions pathologiques observées dans la maladie de REFSUM.

c.- Présence de l'acide phytanique dans les extraits urinaires de sujets atteints de la maladie de REFSUM :

Ces études n'ont, à notre connaissance, été entreprises que par KAHLKE. Les résultats qu'il a obtenus, confirmés par les nôtres, nous montrent un taux d'acide phytanique urinaire très proche de la valeur moyenne du taux de ce composé dans le rein (45 % des lipides totaux rénaux), ce qui laisse supposer une origine rénale à l'acide phytanique urinaire. Les résultats de KAHLKE montrent un taux d'acide phytanique dans les extraits urinaires de 24 H égal à 41 % des lipides totaux. Les nôtres donnent une présence d'acide phytanique en grande quantité dans les urines mais sans notion pondérale précise.

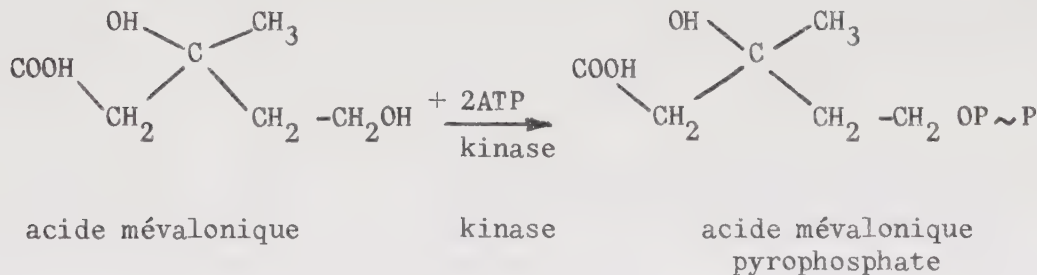
D / DONNEES ACTUELLES SUR LE METABOLISME DE L'ACIDE PHYTANIQUE

1) Données théoriques sur la synthèse de l'acide phytanique

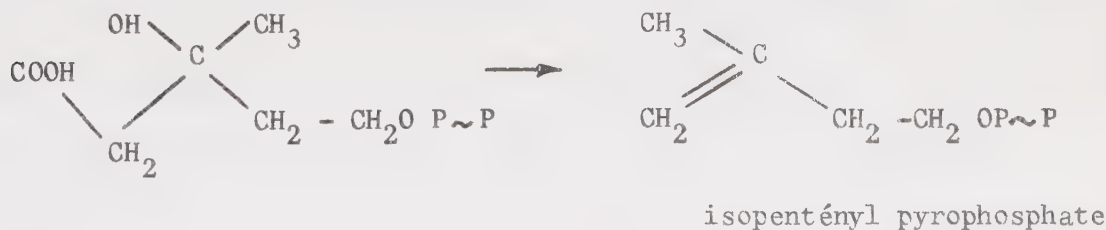
Si l'on considère la structure de l'acide phytanique (acide 3/7/11/15 tétraméthyl hexadécanoïque), on peut imaginer deux voies de synthèse :

a.- Une synthèse endogène à partir de quatre molécules d'acide mévalonique. CHRISTOPHE & POPJAK rapportent en 1961 que les préparations d'enzymes hépatiques sont capables de convertir l'acide mévalonique en acide prénoïque tel que l'acide 3/7/11 triméthylodécanoïque. NISS, GLOOR & WEBER ont montré en 1959 que l'acide mévalonique marqué est utilisé non seulement dans la synthèse du cholestérol, mais aussi dans celle des ubiquinones et des acides gras ramifiés. On peut considérer que les premières étapes de la synthèse des stérols, établies en 1957 par BLOCH, peuvent nous mener à la formation de l'acide 3/7/11/15 tétraméthyl hexadécanoïque, selon le processus suivant :

. Double phosphorylation de l'acide mévalonique



. Puis décarboxylation et déshydratation du mévalonyl phosphate :



On injecte également à un autre rat nourri aussi au phytol de l'acétate de sodium marqué, par voie intra-veineuse (180 μ curies, 90 μ moles). Les rats sont tués respectivement 15 et 30 minutes après l'injection et les esters de méthyl des acides gras totaux du foie sont fractionnés par chromatographie en couche mince. On ne trouve pas de radioactivité dans la fraction d'acide phytanique de ces deux expériences (qui semblent cependant bien courtes).

Chez l'homme, STEINBERG (1965) a renouvelé la même expérience en injectant du mévalonate radioactif 2^{14}C (25 μ curies). Pour ces expériences, on utilise deux sujets : l'un sain (après ingestion de phytol pour déterminer la fraction des phytanates), l'autre atteint d'une maladie de REFSUM. L'incorporation de l'acide mévalonique 2^{14}C dans l'acide phytanique du plasma des deux sujets, mesurée 4, 8, 24, 96 et 168 heures après l'injection est à la limite inférieure virtuelle de la sensibilité de la méthode. Quant à l'incorporation du mévalonate 2^{14}C dans le cholestérol du plasma des deux sujets, elle est comparable aux valeurs trouvées précédemment dans une série de sujets normaux.

On ne peut donc pas retenir l'hypothèse d'une synthèse endogène de l'acide phytanique à partir du mévalonate (ou de l'acétate) et utilisant les premières étapes de la synthèse des stérols. Cependant, une très petite incorporation de mévalonate ne peut pas être exclue ; il apparaît cependant que la plus grande, sinon la seule source d'acide phytanique chez les mammifères soit exogène.

b.- Synthèse exogène à partir du phytol

Cette possibilité est déjà évoquée par le fait que physiologiquement le plus grand taux d'acide phytanique sérique est trouvé chez les herbivores (boeuf, mouton). On sait en effet que le phytol est l'un des principaux constituants de la chlorophylle (30 % de la molécule).

Expérimentalement, MIZE, en 1966, étudie le métabolisme du phytol U^{14}C chez le rat, soit normal, soit nourri auparavant à un régime contenant 5 % en poids de phytol (ce qui entraîne, comme nous le verrons, l'accumulation d'acide phytanique dans le sang et les tissus, réalisant des conditions voisines de celles de la maladie de REFSUM). Le phytol a été obtenu dans un état de pureté satisfaisante et une partie des animaux est soumise au régime contenant 5 % de poids en phytol pendant au moins deux semaines.

L'administration de phytol U^{14}C (0,2 mg, 2 μ curies) se fait per os par sonde gastrique mêlé à 1,0 ml d'huile végétale. On étudie la nature des produits métaboliques dérivés du phytol U^{14}C et retenus dans le foie (organe qui présente la plus grande radio-activité). 24 heures

après l'administration per os du phytol marqué, moins de 10 % de la radioactivité absorbée subsiste dans le foie. La plus grande partie de la radioactivité de la fraction non saponifiable correspond au phytol non transformé. Environ 50 % de la radioactivité de la fraction saponifiable correspond à l'acide phytanique.

Ces études radio-isotopiques démontrent que le phytol administré (per os dans cette expérience et intra-veineuse dans une expérience ultérieure) à des rats est effectivement un précurseur biologique de l'acide phytanique. Cette transformation nécessitant la réduction de la double liaison en 2-3 et l'oxydation de la fonction alcool en acide carboxylique peut se faire par deux voies possibles :

- celle de l'acide phyténique par oxydation, puis réduction,
- celle du dihydrophytol par réduction, puis oxydation.

Dans la même publication, MIZE montre que l'acide phyténique marqué $U^{14}C$ (0,1 μ curie SA 14 μ curies / μ mole) lié à l'albumine et injecté en intra-veineuse à un rat se transforme en phytanate. En effet, l'animal étant sacrifié une demi-heure après l'injection, on trouve 31 % de la radioactivité hépatique dans le phytanate et 11 % dans le phyténate.

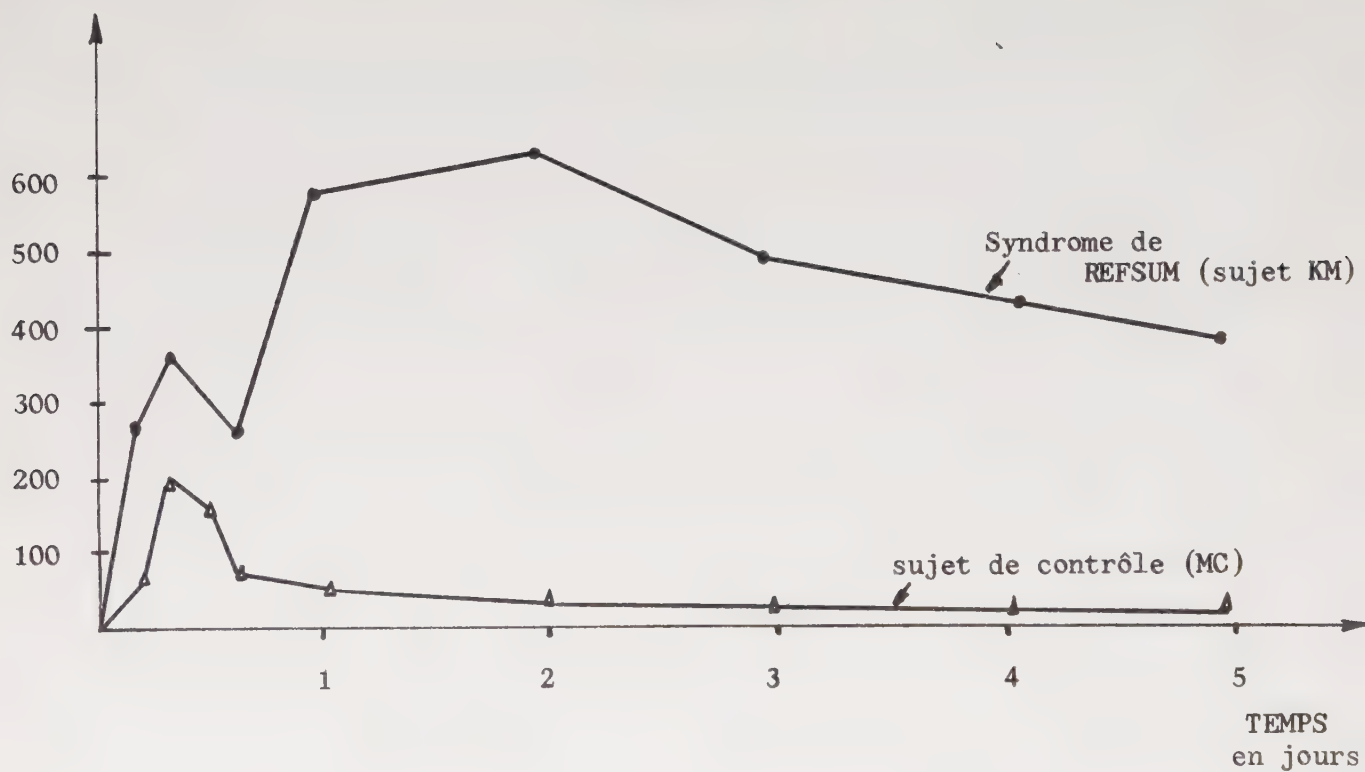
En outre, la même expérience faite avec le dihydrophytol 2-3 3H (16,2 μ curies, 0,018 μ mole) injecté par voie intra-veineuse chez le rat montre, après sacrifice de l'animal, trente minutes après l'injection, que lui aussi se transforme en phytanate (96 % de la radioactivité se retrouve dans le phytanate).

Cependant, il semble que l'acide phyténique s'intègre naturellement dans la chaîne de transformation du phytol en acide phytanique. En effet, à côté de l'acide phytanique, AVIGAN a trouvé la présence, dans le sérum de l'homme sain, de petites quantités d'acide phyténique chromatographiquement décelables. D'ailleurs, chez le rat nourri pendant longtemps au phytol à haute dose, on trouve des quantités importantes d'acide phyténique, aussi bien que d'acide phytanique, dans le plasma et les tissus, alors que, à part des traces dans les reins, on ne détecte pas de dihydrophytol. De même, on trouve dans la lymphe, après absorption de phytol per os, de l'acide phyténique, de l'acide phytanique et du phytol, mais on n'y trouve pas de dihydrophytol.

Ces observations peuvent suggérer que la voie la plus importante de dégradation du phytol comporte d'abord une oxydation en acide carboxylique, mais le manque d'accumulation de dihydrophytol ne doit pas exclure ce mécanisme que l'on retrouve expérimentalement.

phytanique plasmatique
14 (coup/minute/ml pour
dose de 10 μ curies).

FIGURE n° 2



Radioactivité de l'acide phytanique du plasma
après administration per os de phytol U 14 C
chez un sujet de contrôle et chez un sujet
atteint du syndrome de REFSUM.

Chez l'homme sain, AVIGAN (1966) essaie de vérifier que le phytol alimentaire peut être considéré comme une source possible de l'accroissement du taux d'acide phytanique dans le sérum humain. Pour cela, un volontaire sain ingère en une seule fois 9,5 gr de phytol. On prélève son sérum 18 h après et on l'analyse. On y trouve 2,4 mg d'acide phytanique pour 100 ml de sérum (soit environ dix fois plus que la concentration normale). Le sérum contenait aussi 0,95 mg de phytol pour 100 ml ; cette présence de phytol dans le sérum indiquant une absorption intestinale directe et sans modification de ce composé.

Cependant, la quantité de phytol donnée dans l'expérience précédente est disproportionnée par comparaison avec la quantité normale de phytol apportée par l'alimentation. Aussi on renouvelle l'expérience avec le même sujet mais en lui faisant avaler au cours d'une période de 60 heures environ 3 à 5 kg de feuilles d'épinard cuites, en plus d'une alimentation variée non contrôlée. Les quantités d'acide phytanique trouvées dans le sérum à la suite de ce régime sont voisines des limites de la normale (0,23 mg/100 ml) .

On peut conclure de ces deux expériences que le métabolisme du phytol et de l'acide phytanique, chez l'homme sain, est très rapide. Un apport important de phytol peut entraîner une augmentation temporaire de la concentration en acide phytanique du sérum, mais les quantités habituellement apportées par un régime normal ne peuvent produire d'aussi fortes élévations du taux d'acide phytanique du sérum que s'il existe un blocage important du catabolisme de ce composé.

Métabolisme du phytol et de l'acide phytanique chez le sujet atteint d'heredopathia atactica polyneuritiformis :

STEINBERG (1965) administre du phytol U ¹⁴ C per os à un sujet atteint de la maladie de REFSUM et à l'individu sain. Puis, en fonction du temps, il établit la courbe de radioactivité de l'acide phytanique dans les lipides du plasma des deux sujets. Il n'y a pas au départ de quantité détectable d'acide phytanique chez le sujet de contrôle ; il atteint le taux de 15 % des acides gras totaux du plasma chez le malade.

La courbe obtenue est la figure n° 2

(voir ci-contre).

Chez les deux sujets on atteint un pic de radioactivité à la sixième heure. Cela représente probablement la radioactivité des chylomicrons, confirmant les découvertes faites chez le rat que le phytol absorbé passe en grande quantité par les lymphatiques et qu'une partie du phytol est

transformée en acide phytanique au cours de cette absorption. Chez le sujet de contrôle, la radioactivité de l'acide phytanique chute ensuite rapidement à un taux bas et a disparu au 5ème jour. Par contre, chez le malade, la radioactivité de l'acide phytanique du plasma montre un second pic très important au 2ème jour, puis redescend lentement. On a pu calculer que chez le malade 7,8 % de la dose administrée était présente sous forme d'acide phytanique dans le seul compartiment plasmatique au second jour.

Il serait intéressant pour compléter cette étude de définir dans quelles fractions lipidiques s'intègre l'acide phytanique issu de la dégradation du phytol chez le sujet atteint de la maladie de REFSUM. Ce travail a été réalisé par KAHLKE & WAGENER (1966). On sait que l'acide phytanique chez les malades atteints d'heredopathia atactica polyneuritiformis se localise préférentiellement dans les triglycérides du plasma, que les phospholipides en contiennent des quantités moindres et que l'on n'en détecte pratiquement pas dans les esters du cholestérol.

Après administration per os de 72 mg de 6/7/10/11/14/15 phytol - 3 H (1, 2 m c) à un malade, on recueille le plasma du malade à différents intervalles de temps ; on fractionne les lipides en triglycérides, esters du cholestérol et phospholipides ; et dans chaque catégorie, on détermine la radioactivité de l'acide phytanique nouvellement formé. On note alors une augmentation considérable de la radioactivité spécifique de l'acide phytanique dans les esters du cholestérol surtout et aussi des triglycérides, avec un pic à la 4ème heure après l'ingestion du phytol. Cela doit correspondre probablement à l'instant où l'absorption est maximum pour le phytol marqué administré par voie orale. Dans ce cas, l'acide phytanique de ces fractions est principalement composé de matériel nouvellement synthétisé. Apparemment, les esters du cholestérol et les triglycérides du plasma contiennent la majeure partie de l'acide phytanique provenant du phytol exogène. Le fait que l'activité spécifique de l'acide phytanique dans les triglycérides n'atteigne que le tiers de celle des esters du cholestérol, alors que normalement son taux est plus élevé dans la première catégorie de lipides, suggère qu'il existe tout simplement une plus grande quantité d'acide phytanique non marqué dans les acides gras des triglycérides.

L'acide phytanique des phospholipides du plasma n'atteint son maximum d'activité spécifique qu'après 36 heures à partir de l'ingestion du phytol. A ce moment, les esters du cholestérol et des triglycérides montrent déjà des valeurs d'activité spécifiques plus basses. Cela peut être dû à un transfert de cet acide phytanique nouvellement synthétisé des esters du cholestérol et des triglycérides à la fraction des phospholipides plasmatiques. Cette dernière fraction peut ensuite ouvrir le futur mécanisme du métabolisme de l'acide phytanique.

3) Données théoriques sur la dégradation de l'acide phytanique

Le stigmate biologique de la maladie de REFSUM, stigmate pathognomonique de cette affection semble-t-il, est l'accumulation de l'acide phytanique, issu du phytol. Or, chez le sujet sain, cet acide phytanique s'élimine rapidement ; une seule hypothèse peut expliquer ces faits : il existe un blocage dans le mécanisme de dégradation de l'acide phytanique. Reste à déterminer quel est ce mécanisme de dégradation.

En considérant la formule de ce composé, on peut d'emblée éliminer la β oxydation bloquée par le groupe méthyl en position β par rapport au groupe carboxylique. Le second mécanisme habituel de dégradation des acides gras est l' ω oxydation qui rendrait alors le composé sensible à la β oxydation puisque les 5 groupes méthyl apparaissent alors en position α par rapport aux groupes carboxyliques formés. Pour étudier ce mécanisme, il faut rechercher les résultats du test de charge en acide tricaprique (transformation en acide sébacique) mis au point par VERKADE, Van DER LEE & ELZAS (1948) ; les résultats de la transformation de l'acide 2-2 diméthyl stéarique en acide 2-2 diméthyl adipique, du géraniol en acide de HILDEBRANDT et en dihydro acide de HILDEBRANDT, de la dégradation de l' α tocophérol tritié (qui est dégradé par ω oxydation, suivie de β oxydation) en suivant la quantité de T 2 O apparue et de la transformation du cholestérol en acides biliaires (On admet généralement l'action d'une ω oxydation suivie d'une β oxydation).

Restent enfin les mécanismes de dégradation assez éloignés en apparence, comme ceux de la transformation de la leucine (acide aminé et non acide gras) en acide iso valérique.

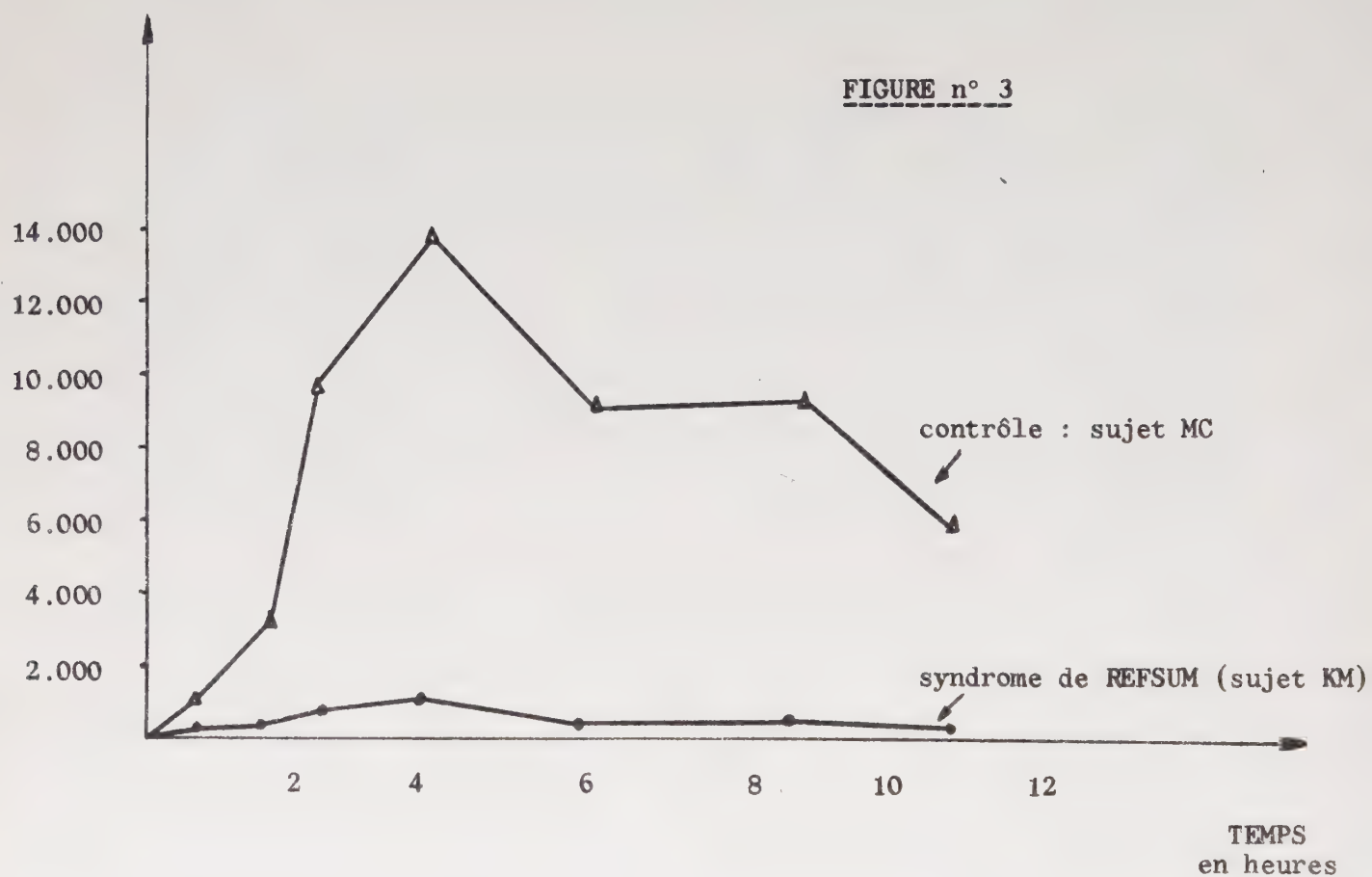
4) Données expérimentales sur la dégradation de l'acide phytanique

a.- Dégradation de l'acide phytanique chez le rat

Le résultat final de la dégradation de tous les lipides est la formation de CO_2 .

Les travaux de MIZE (1966) ont porté sur la transformation du phytol et de l'acide phytanique marqués en CO_2 radioactif aussi bien chez le rat normal que chez le rat soumis à un régime comprenant 5 % du régime en phytol (régime administré depuis au moins deux semaines). Les administrations de phytol U^{14}C se font à la fois per os et par injection intra-veineuse. Le $^{14}\text{CO}_2$ expiré est absorbé dans des récipients contenant 20 % de Na OH et chacune des solutions est soumise au compteur à scintillation liquide sur cristaux d'anthracène. Un lot d'animaux sert de témoins.

Vitesse d'apparition de $C^{14}O_2$
(coup/minute/ml pour une dose de 10μ curies)



Activité du $^{14}CO_2$ après administration per os de phytol U ^{14}C
chez un sujet de contrôle et chez un sujet atteint de maladie de REFSUM.

On note que, dans le cas de l'ingestion orale, les séries de rats nourris au phytol oxydent à peu près les mêmes quantités de phytol U 14 C que les rats témoins, soit 31 % du substrat radioactif, au bout de 18 h.

Dans le cas d'administration intra-veineuse du phytol U 14 C, on note une oxydation plus rapide, puisque 20 % de la dose apparaît sous forme de $^{14}\text{CO}_2$ à la 4ème heure et ce dans les deux lots de rats considérés (rats normaux et rats imprégnés de phytol).

On étudie également l'oxydation de l'acide phytanique U 14 C administré par voie intra-veineuse dans des conditions semblables à 2 rats de contrôle et à deux rats nourris au phytol. A peu près 1/4 à 1/3 de la dose est oxydé en $^{14}\text{CO}_2$ dans l'espace de 4 heures.

Il apparaît donc que le métabolisme de l'acide phytanique U 14 C en $^{14}\text{CO}_2$, comme celui du phytol U 14 C, n'est pas beaucoup influencé par la grandeur du pool d'acide phytanique non radioactif dans l'organisme. Les vitesses d'oxydation d'acide phytanique U 14 C administré par voie parentérale et de phytol U 14 C, sont à peu près les mêmes et sont comparables à celles de l'acide palmitique 1 - 14 C.

Un autre rat auquel on donne de l'acide phytanique per os produit en 4 heures à peu près la même quantité de $^{14}\text{CO}_2$ que l'animal qui reçoit cette substance en intra-veineuse, ce qui indique que l'acide phytanique U 14 C est très rapidement absorbé.

Tous les résultats obtenus suggèrent que l'organisme du mammifère sain possède une grande capacité à oxyder l'acide phytanique. Si l'acide phytanique s'accumule chez l'animal normal, cela vient de ce que le régime dépasse la capacité normale du métabolisme de l'acide phytanique. Chez l'homme atteint de la maladie de REFSUM, l'accumulation provient très probablement de ce que cette capacité est limitée par une erreur innée du métabolisme.

b.- Etude de la dégradation de l'acide phytanique chez le sujet atteint d'heredopathia atactica polyneuritiformis

α) Résultats expérimentaux

La conversion du phytol U 14 C administré per os en $^{14}\text{CO}_2$, chez un sujet normal et chez un sujet atteint de maladie de REFSUM, est très différente. Nous donnons ici les résultats obtenus par STEINBERG (1965).

(voir ci-contre, figure n° 3).

Ce phytol purifié (dose 10 μ curies) est isolé de la fraction des lipides non saponifiables d'algues ayant capté du $^{14}\text{CO}_2$. On le donne per os mélangé à de l'huile végétale. Le CO_2 de la respiration est recueilli comme il a été mentionné plus haut. La courbe donne la vitesse d'apparition du $^{14}\text{CO}_2$ en coup par minute, chez un sujet sain et chez un sujet atteint de la maladie de REFSUM.

Grâce à ces résultats, on calcule que le sujet normal oxyde 26,2 % de la dose administrée en $^{14}\text{CO}_2$ en l'espace de 12 heures ; au contraire, le sujet qui a une maladie de REFSUM n'oxyde que 2,7 % en 12 heures.

Du fait que les tissus et le sang du malade renferment de larges quantités d'acide phytanique, la vitesse moindre de production du $^{14}\text{CO}_2$ pourrait refléter la dilution par l'acide phytanique préformé non marqué. Cependant, on a montré que la conversion du phytol U ^{14}C administré per os en $^{14}\text{CO}_2$ chez le rat nourri à haute dose de phytol (qui permet l'accumulation d'acide phytanique) n'est pas très différente de celle des rats de contrôle ayant un faible taux d'acide phytanique dans les tissus.

Ces résultats corroborent donc les hypothèses selon lesquelles la maladie de REFSUM est en relation avec un arrêt du métabolisme ultérieur de l'acide phytanique, entraînant un stockage de ce composé.

β) Tentatives d'explication

A l'heure actuelle, il n'a malheureusement pas été possible de préciser quel est le stade de dégradation de l'acide phytanique qui reste bloqué dans le cas de la maladie de REFSUM.

ELDJARN (1966) entreprit une étude systématique de l' ω oxydation chez trois malades atteints d'heredopathia atactica polyneuritiformis, sans pouvoir donner de conclusion formelle.

Pourtant, l'étude du test de charge en acide tricaprique (qui se transforme par ω oxydation en acide sébacique) semblerait laisser croire à un déficit de cette chaîne métabolique ; en effet, dans les différents tests répétés tous les dix mois chez ces malades, on note qu'ils n'excrètent que des traces de composé ω oxydé alors que le groupe de contrôle donne une excrétion moyenne de 600 mg d'acide sébacique (il est à noter cependant que trois des six contrôles ont une excrétion du produit ω oxydé inférieure à 40 mg). Par contre, toutes les autres méthodes permettant de tester l' ω oxydation nous donnent des résultats voisins de la normale dans le cas de sujets atteints de maladie de REFSUM. C'est le cas pour :

- la transformation de l'acide 2-2 diméthylstéarique transformé de la même façon chez le sujet sain (29 %) et chez le malade (22 %) en composé ω oxydé : l'acide 2-2 diméthyl adipique.

- L'étude de la transformation du géraniol qui, par ω oxydation, donne l'acide 3-7 diméthyl 2-6 octadiène dioïque (acide de HILDEBRANDT) et l'acide 3-7 diméthyl 6 octène dioïque (dihydroacide de HILDEBRANDT), n'a pas montré aucun déficit de ce processus de dégradation chez les sujets affligés de la maladie de REFSUM ; on trouve même de plus grandes quantités de produits de dégradation chez le sujet malade (respectivement 11 % et 11 %) que chez le sujet sain (en moyenne 5,9 % et 5,8 %).

- Une autre étude particulièrement intéressante est celle de la dégradation de l' α tocophérol (vitamine E). En effet, une de ses ramifications a même structure chimique que la terminaison de l'acide phytanique et se dégrade par ω oxydation suivie d'une β oxydation.

On établit un test de charge en Vitamine E (100 mg/j per os pendant 7 jours) et l'on constate que la diminution de la concentration sérique de cette vitamine est dans le cas du sujet malade semblable à celle du sujet sain.

- Une autre étude a été faite avec de l' α tocophérol-tritié (1 millicurie) et la dégradation est étudiée par l'apparition de T 20 urinaire : il n'y a pas de différence entre les courbes du sujet normal et celles du sujet atteint de maladie de REFSUM.

- Reste enfin un dernier test pour l'étude de cette ω oxydation : la transformation du cholestérol en acides biliaires puisque l'on admet généralement que l'extrémité de la chaîne est d'abord oxydée en groupe carboxyl, puis subit une β oxydation avec production d'acide propionique. D'autre part, l'extrémité de la chaîne du cholestérol est semblable à celle de l'acide phytanique. On analyse donc un échantillon de bile d'un sujet atteint de maladie de REFSUM : ce malade présente tous les types normaux d'acides biliaires : la production quotidienne d'acide biliaire (0,3 g) est à peu près normale (0,5 à 1 g/j).

Les résultats présentés ici démontrent donc clairement que les sujets atteints de maladie de REFSUM sont capables d' ω oxydation et même de dégrader un acide ω carboxylique selon le procédé de la β oxydation.

Nous nous trouvons là devant un obstacle important pour la compréhension de la physio-pathologie de la maladie de REFSUM. On a bien proposé plusieurs hypothèses pour essayer de surmonter cette contradiction. En particulier, on considère qu'il existe deux systèmes d' ω oxydation pour les structures lipidiques : un système mitochondrial actif sur la transformation du cholestérol en acide biliaire et un système de fraction microsomale qui oxyde en certains types d'acides gras - WAKABAYASHI & SHIMAZONO (1963), FREISS & BLACK (1964). ELDJARN suggère qu'il existe dans la maladie de REFSUM un défaut du système de fraction

microsomale. Ainsi, tous les substrats testés dans cette étude, à l'exception de l'acide caprinique, pourraient être oxydés par le système mitochondrial.

En fait, il vaut mieux s'en tenir aux faits et continuer les études sur cette voie métabolique.

ELDJARN a pu montrer que la voie de dégradation de la leucine n'était pas touchée non plus dans la maladie de REFSUM.

Dans ce système de dégradation, la leucine (acide aminé et non acide gras) se transforme en acide β méthyl butyrique (acide iso valérique). Dans cette étude, on fait absorber à un malade de la leucine marquée (10μ curies ^{14}C , dans 1 mg de leucine). On récupère l'air expiré pendant 3 minutes chaque heure, pendant 9 heures. Le malade rejette à peu près la même quantité de $^{14}CO_2$ (35 % de la dose totale) que le sujet sain (40 % de la dose totale).

On a donc décidé, en dernier recours, de synthétiser un composé témoin aussi proche que possible de l'acide phytanique et d'étudier sa dégradation. Ce composé devait posséder les caractères suivants :

- contenir un groupe méthyl en position β par rapport au groupe carboxyl afin d'empêcher la β oxydation ordinaire,
- comprendre un groupe méthyl en position β par rapport à l'atome $C \omega$ pour empêcher la β oxydation de cette extrémité, après la formation de l'acide ω carboxylique,
- être de chaîne ayant une longueur moyenne pour faciliter l'excrétion urinaire des métabolites possibles.

On considéra que l'acide 3-6 diméthyl caprylique remplissait au mieux ces critères. Ce composé marqué au ^{14}C sur le groupe ω méthyl (2 m curies / m mole) fut synthétisé dans sa forme racémique.

Lorsqu'on fait incuber des coupes de tissus dans du KREBSRINGER-bicarbonate, tamponné à pH 7,4 à 37°, certains organes de mammifères sont capables de métaboliser l'acide 3-6 diméthyl caprylique en $^{14}CO_2$, à une vitesse lente mais constante.

Dans l'expérience de ELDJARN, un sujet atteint de maladie de REFSUM et un sujet sain reçurent 9μ curies d'acide racémique 3-6 diméthyl caprylique (250 mg) per os. On recueille le CO_2 expiré pendant des périodes de 3 minutes, toutes les heures pendant 12 heures après l'ingestion. Le sujet sain rejette 2 à 3 % de la dose sous forme de $^{14}CO_2$ au bout de 10 heures alors que le malade ne présente aucune excrétion décelable.

Les résultats obtenus montrent que, chez les mammifères, une double voie métabolique existe pour la dégradation des acides gras à chaîne ramifiée. Ces voies

diffèrent de la β oxydation, de l' ω oxydation et de la voie de l'acide iso-valérique. Plus probablement, un mécanisme de fixation du CO_2 est supprimé. Dans la maladie de REFSUM, ce mécanisme de dégradation semble totalement manquer.

Les travaux actuels sur cette question ne vont pas au delà de ces dernières études, mais il est très probable que d'autres recherches nous apporteront ultérieurement des précisions sur ce déficit biochimique précis qui fait que, dans la maladie de REFSUM, on trouve de façon pathognomonique une accumulation d'acide phytanique.

- o o o -

THERAPEUTIQUE

En l'absence de données nosologiques formelles, les divers essais thérapeutiques n'ont guère été concluants jusqu'à présent.

Une avitaminose B avait été évoquée par S. REFSUM devant la polynévrite et les signes cutanés, mais l'administration de vitamine B 1 à haute dose n'a donné aucun résultat.

La corticothérapie est proposée par ASHENHURST & EDSTRÖM dans les cas désespérés et avec prudence, mais elle n'a pratiquement jamais été utilisée.

Reste le traitement symptomatique non négligeable puisque l'évolution de la maladie est souvent lente : appareillage orthopédique, prévention et traitement des foyers infectieux parfois à l'origine des poussées, prudence dans les indications opératoires et dans les accouchements.

L'étude biochimique de cette affection, en découvrant la présence en quantité anormale de l'acide phytanique dans le sérum des malades a ouvert des perspectives sur une nouvelle attitude thérapeutique : la suppression dans le régime alimentaire des précurseurs de cet acide, et en particulier le phytol. Des études ont été faites par ELDJARN chez deux malades. Le régime a entraîné, au bout d'une année, une chute marquée de l'acide phytanique sérique et quelques améliorations apparentes dans l'ataxie et les parésies musculaires.

Ces résultats peuvent paraître subjectifs mais, objectivement, on note une amélioration prononcée de la conductibilité nerveuse.

Ces déductions thérapeutiques des données biochimiques sont encore à l'état de balbutiements, mais peut-être trouvera-t-on là la principale voie d'étude de ces affections dites dégénératives ayant pour support un déficit biochimique.

OBSERVATIONS

A / OBSERVATION n° 1

D... P , 15 ans 1/2.

Entré le 30 janvier 1967,
sorti le 11 février 1967/

Antécédents

- . On ne note rien de spécial du point de vue héréditaire.
- . Du point de vue collatéral, on ne trouve spontanément rien de suspect, mais une étude systématique nous montrera qu'une des soeurs du malade est atteinte de la même affection.
- . Du point de vue personnel :
 - on note depuis l'enfance une peau très sèche avec desquamation furfuracée (ichtyose ?).
 - du point de vue ORL,
incision des tympans pour otites bilatérales à plusieurs reprises.
Amygdalectomie à 4 ans.
 - du point de vue médical,
Maladies infectieuses : rougeole, varicelle, nombreuses angines.
Un ictère en 1959, de nature imprécise, précédé d'un épisode étiqueté "crise de croissance" mais interprété par certains médecins, qui le traitèrent plus tard, comme étant une poliomyélite abortive car il avait présenté des myalgies très violentes au niveau des membres inférieurs. Cependant, on peut aussi interpréter ces myalgies très violentes comme des signes de début d'un ictère infectieux bénin, d'autant plus que le malade ne sait plus exactement si ses douleurs étaient articulaires ou musculaires.

Symptômes motivant l'hospitalisation actuelle

Les signes motivant l'hospitalisation actuelle (c'est-à-dire déformations et paralysie) sont apparus progressivement à l'âge de 8 ans environ.

Les premières manifestations notées ont été des déformations osseuses rétractant progressivement les orteils qui se sont fixés en marteau, puis apparition de pieds creux.

Les troubles moteurs n'ont été notés que depuis un an environ (14 ans). La gêne motrice est alors devenue évidente, empêchant d'abord la course, puis la marche. Depuis quelques temps, la station debout devient très difficile.

On note d'autres signes neurologiques :

- des troubles de la vue : un examen ophtalmologique antérieur ayant montré une amputation concentrique du champ visuel et une héméralopie.

Examen

1) Morphologique

Chez ce garçon de 15' ans 1/2, blond, aux yeux bleus, présentant
un poids de 57 kg,
taille de 172 cm,
envergure de 177 cm,
périmètre crânien de 57 cm,
périmètre thoracique 87 cm,
segment inférieur 91 cm,

on note :

- . une asymétrie de la longueur des membres :
jambe gauche plus longue de 3 cm que la droite,
membre supérieur droit plus long que le gauche.
- . Des anomalies osseuses atteignant électivement les mains et les pieds, symétriques et présentant les mêmes caractères.

Le premier métacarpien et le premier métatarsien sont courts, trapus, s'opposant aux autres métacarpiens et métatarsiens qui paraissent anormalement longs. Il s'y adjoint une subluxation des os du tarse en rapport avec le métatarse plus court.

Cliniquement, ces anomalies osseuses se traduisent par un pied creux bilatéral et symétrique. Ce sont ces anomalies osseuses qui ont marqué le début de la maladie il y a 8 ans.

- . D'autre part, les examens radiologiques nous montreront :
 - des anomalies transitionnelles au niveau de la charnière lombo-sacrée.
 - un aspect curieux de la colonne cervicale avec un amincissement à coin antérieur de C4-C5-C6 comme si le coin antéro-supérieur ne s'était pas développé.
 - un aspect particulier, difficile à analyser de l'atlas et de la charnière occipito-vertébrale.
 - La radio du crâne est normale.

2) Neurologique

- Un tableau polynévritique avec des troubles :
 - . moteurs : cliniquement à prédominance distale évidents aux membres inférieurs avec atteinte des muscles de la loge antérieure de la jambe.
Mais en réalité beaucoup plus diffus lorsque l'on recherche les signes électromyographiques : atteinte du quadriceps gauche et des petits muscles des mains.
 - . réflexes tendineux :
achilléens abolis,
rotuliens obtenus mais très faibles et seulement avec manoeuvre de facilitation,
antibrachiaux et tricipitaux sont obtenus mais également très faibles.
 - . sensibilité :
troubles de la sensibilité vibratoire au diapason, très discrets mais indiscutables au niveau des pieds.
Aucune atteinte des autres sensibilités.
 - . Sur le trajet du cubital, des deux côtés, au-dessus de l'olécrâne, on sent une masse ovalaire à grand axe vertical ; il n'y a pas d'hypertrophie du plexus cervical superficiel.
- Aucun symptôme de la série pyramidale
 - . pas d'hypertonie,
 - . le cutané plantaire est indifférent,
 - . pas de trouble urinaire.
- Du point de vue cérébelleux :
 - . Il n'existe pas actuellement de tremblement,
 - . pas d'adiadococinésie,
 - . existence d'une légère dysmétrie.
- Paires crâniennes :
 - . Il existe un trouble de l'olfaction, sans anosmie complète.
 - . On note cliniquement un important rétrécissement concentrique du champ visuel et une héméralopie.
 - . Pas d'atteinte des oculo-moteurs.
 - . Pas de nystagmus spontané ou révélé dans toutes les positions du regard.
 - . Pas de déviation spontanée des index.
 - . On ne peut rechercher le Romberg, le malade ne pouvant garder la position debout même les yeux ouverts.
 - . Aucune atteinte des dernières paires crâniennes.

- Enfin, on ne note aucun déficit intellectuel.

3) Le reste de l'examen est normal

- Cardio-vasculaire :
pouls à 80, pouls périphériques perçus,
tension artérielle à 10/7,
bruits du coeur normaux.
- Pulmonaire : examen normal dans les deux champs.
- Abdominal : examen normal, ni foie, ni rate.
- Développement génital normal.

En conclusion, les seuls signes objectifs sont :

- . un tableau polynévritique,
- . une anosmie,
- . des atteintes oculaires : héméralopie, rétrécissement concentrique du champ visuel,
- . une discrète touche cérébelleuse,
- . et des malformations osseuses.

Tout ceci oriente soit vers une polyneuropathie subaiguë dégénérative du type DEJERINE-SOTTAS, soit plus vraisemblablement vers la maladie de REFSUM, comme le prouveront les examens paracliniques.

Examens para cliniques

1) Examens biologiques courants : ils sont tous normaux.

- Numération formule (31/1/67)

Hématocrite	45 %
G R	4 430 000/mm ³
G B	6 400/mm ³
Hb	14/100 ml
PN	50 %
PE	2 %
PB	
L	26 %
MM	12 %
M	10 %

- Ionogramme (31/1/67)

Hématocrite	44 %
Na ⁺	147 mEq
K ⁺	4,2 mEq
Cl ⁻	110 mEq
RA	59,7 vol %
Protéines	66,5 g/l
Urée	0,30 g/l
Glycémie	0,87 g/l

2) On recherche également

- le cholestérol sanguin 0,86 g/l le 6.2.67,
1,01 g/l le 10.2.67.
- les lipides sériques totaux 3,43 g/l le 7.2.67.
- l'acide phényl pyruvique urinaire : négatif à deux recherches successives.
- l'électrophorèse sanguine (9.2.67) montre
protéines totales 73 g/l
albumines 50,2 %
globulines α 1 = 5,2
 α 2 = 10,1
 β = 11,4
 γ = 23,1.
donc augmentation des globulines α 1, α 2 et γ , sans caractère bien précis semble-t-il.
- la sérologie pratique le 31.1.67 est négative
BW -
Kahn -
VDRL -
- Chromatographie des acides aminés urinaires, pratiquée le 11.2.67 = chromatographie normale.
- Le P B I (10.2.67) donne pour résultat 4 mg/100 ml, donc normal.

3) Beaucoup plus intéressants sont les résultats suivants :

- Liquide céphalo rachidien (le 21.2.67)
aspect clair
protéines 1 g/l, donc nette augmentation
glucose 0,60 g/l
Na Cl 7,30 g/l

Du point de vue cytologique :
nombreuses hématies, la plupart crénelées,
moins de 1 élément blanc/mm³.

Electrophorèse du LCR (27.2.67) :
protéines 1 g/l,
le nombre et les relations importantes des différentes globulines amènent à classer le LCR dans le type transudatif (augmentation des α 1, α 2 et γ globulines).

- Examen ophtalmologique :

Il a été pratiqué par le Dr ROUGIER, à l'Hôpital Neurologique de Lyon, le 2 février 1967, et a fait l'objet d'une présentation à la Société d'Oto-Neuro-Ophtalmologie de la Région Lyonnaise le 27 avril 1967, sous le titre "Maladie de REFSUM. A propos d'un cas avec documents ophtalmologiques", par MM. J. ROUGIER, B. SCHOTT, R. MASSON et M. DAVID.

Les pupilles sont normales et réagissent bien aux 2 modes.

L'acuité visuelle est de 9/10 pour chaque oeil.

Il existe une héméralopie évidente, dont le malade a conscience depuis quelques années, la vision crépusculaire est très mauvaise.

Le champ visuel est très rétréci concentriquement autour de 20 degrés et des deux côtés. La vision centrale est bonne, il n'y a pas de scotome central ni de dyschromatopsie.

Il n'y a pas de nystagmus ni de paralysie oculaire.

Il existe une fine petite poussière de pigments sur la cristalloïde postérieure des deux cristallins. Il subsiste un reliquat du canal de Cloquet à droite.

Le fond d'oeil est à peu près symétrique des deux côtés avec un aspect un peu craquelé des deux maculas. La région fovéolaire est gris verdâtre, un peu granitée. Il existe une petite migration pigmentaire très fine et périphérique, surtout à gauche. Par contre, il n'y a pas de rétrécissement très net des vaisseaux qui sont de calibre sensiblement normal. Les papilles sont de coloration normale avec un léger flou papillaire à droite et une hémorragie en fuseau péri-papillaire à une heure à droite.

Il s'agit en somme d'une dégénérescence rétinienne du type "poivre et sel" qui ne ressemble pas à une rétinite pigmentaire.

Ceci est d'ailleurs confirmé par l'électrorétinogramme (Dr RAVAUULT) qui est rigoureusement éteint à droite et à gauche.

Enfin, la courbe adaptométrique montre une surélévation indiscutable du seuil lumineux brut.

L'aspect de dégénérescence "poivre et sel" du fond d'oeil et l'extinction totale de l'électrorétinogramme confirment donc le diagnostic de maladie de REFSUM.

- Examen O R L :

Pratiqué par le Dr JAKUBOWICZ le 2 février 1967.

Les tympans sont normaux.

Les Rinné + des deux côtés.

L'acoumétrie parfaitement normale, confirmée par l'examen audiométrique.

Oropharynx, fosses nasales normales.

Il n'existe pas de nystagmus spontané ou révélé dans toutes les positions du regard.

Pas de déviation spontanée des index.

Le Romberg ne peut être recherché car le malade ne garde pas la position debout les yeux ouverts.

BARANY :

- . avec 50 cc d'eau à 20 degrés
 - à gauche : les réponses sont obtenues normales, avec un nystagmus horizontal battant à droite, devenant faiblement rotatoire en position II de BRUNING et une légère déviation des index.
 - à droite : toutes les réponses sont obtenues mais plus faibles et il est difficile de savoir s'il existe un nystagmus rotatoire en position III de BRUNING ou non.
- . avec 100 cc d'eau à 20 degrés, les réponses sont également peu nettes.

Donc, il existe une hyperéfectivité labyrinthique bilatérale, semblant plus marquée à droite, sans qu'il soit possible d'affirmer la présence de signes d'atteinte centrale.

Quant à l'étude de la première paire crânienne, il existe sûrement un trouble de l'olfaction, mais il n'y a pas une anosmie complète, le malade reconnaît l'odeur de la menthe ; il sent mais ne reconnaît pas d'autres odeurs.

- Examen électromyographique :

Pratiqué par le Dr BADY de l'Hôpital Neurologique de Lyon le 3 février 1967.

- . jambier antérieur droit : au repos fibrillations ; dans la contraction volontaire tracé simple d'atrophie neurogène avec potentiels d'aspect polyphasique à 25 c/s.
- . pédieux gauche : il n'a pas été possible d'obtenir de potentiel à ce niveau.
La stimulation électrique au niveau de la tête du péroné ne fait apparaître aucun potentiel d'action, d'où l'impossibilité de calculer la vitesse de conduction dans le sciatique poplitée externe gauche.
- . abducteur du 5ème gauche : silence électrique au repos.
Dans la contraction volontaire, tracé neurogène intermédiaire assez pauvre à 30 c/s.
- . vitesse de conduction dans le cubital gauche : 24 m/s.
- . temps de latence distale à 7,8 milliseconde, un peu augmenté.
- . abducteur du pouce gauche : silence électrique au repos.
Dans la contraction volontaire, tracé neurogène de type intermédiaire riche.
- . vitesse de conduction dans le médian : 34 m/s.
- . temps de latence distale à 10,4 très nettement augmenté.
- . quadriceps gauche : silence électrique au repos.
Dans la contraction volontaire, tracé proportionnel à l'effort, que l'on interpréterait comme neurogène intermédiaire.

Conclusions :

Il existe des signes d'atteinte neurogène par lésion du deuxième neurone moteur au niveau de tous les muscles explorés, avec ralentissement des vitesses de conduction et, en ce qui concerne le médian, très nette augmentation du temps de latence distale.

- Biopsie du nerf (étude du Dr TOMMASI de l'Hôpital Neurologique de Lyon, le 6 février 1967).

Il s'agit histologiquement d'un filet nerveux qui nous paraît présenter un degré pathologique de sclérose intersticielle avec une légère réaction schwannienne, mais sans infiltration intersticielle séreuse ou inflammatoire quelconque, sans anomalie des parois vasculaires ou du tissu conjonctif.

- Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques, pratiquée le 21 mars 1967 (Laboratoire de chimie analytique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon).

Ester d'acide gras	malade	témoin
Myristate	3,6 %	7,8 %
Palmitate	27,74 %	33,8 %
Palmitoléate	4,56 %	4,7 %
Plytanate	16,4 %	0,4 %
Stéarate	10,98 %	11,3 %
Oléate	21,12 %	28,1 %
Linoléate	15,61 %	14,2 %

Il n'y a aucun doute devant cette augmentation importante d'acide phytanique sérique, notre malade souffre bien d'heredopathia atactica polyneuritiformis.

- Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques par fraction :

acides gras	Phospholipides		Triglycérides		acides gras libres		esters du cholestérol	
acide myristique	0,6 %	0,3 %	3,69 %	1,26 %			6,41 %	3,66 %
acide	40	49,27	35,64	33,61			25,9	28,4
acide	traces	0,38	1,51	5,29			1,12	traces
acide phytanique	17,63	traces	33,68					
acide stéarique	16,09	19,73	5,21	4,71			1,4	32,12
acide oléique	16,26	17,80	20,21	50,31			35,23	12,18
acide linoléique	9,31	12,46	traces	4,70			28,11	23,65
acide	/	/	/	/	/	/	/	/
	malade	témoin	malade	témoin	malade	témoin	malade	témoin

Ces résultats sont en concordance parfaite avec ceux publiés par TRY K., STOKKE O. & ELDJARN N. pour deux malades atteints d'une affection semblable.

B / OBSERVATION n° 2

D... C, jeune fille de 14 ans 1/2.

Malade hospitalisée à la demande du Service après découverte d'une maladie de REFSUM chez son frère (cas n° 1).

Antécédents personnels

Seconde enfant d'une famille comprenant deux frères et deux soeurs.

Elle a présenté dans l'enfance rougeole et varicelle.

On note aussi un ictère apparu peu de temps après son frère (malade n° 1).

En 1967, une pneumonie rapidement résolutive sous pénicilline.

La malade n'est pas encore réglée.

Symptômes motivant l'hospitalisation actuelle

La malade ne se plaint spontanément d'aucun trouble si ce n'est quelques céphalées à type d'hémicrânie, tantôt droite, tantôt gauche, s'accompagnant de troubles visuels (brouillards, vue floue, sans diplopie). Elles sont cependant peu fréquentes.

Il ne semble pas exister d'héméralopie.

Du point de vue subjectif, le malade ne se plaint ni de douleurs spontanées ou provoquées, ni de troubles moteurs, ni de troubles visuels en dehors des épisodes migraineux.

Sur le plan morphologique, il existe quelques anomalies qui n'ont guère attiré l'attention de la malade ou de sa famille.

Examen

1) Morphologique

Jeune fille bonde aux yeux bleus, très longiligne : taille de 1,68 m pour 53 kg de poids et 1,82 d'envergure.

Il n'existe pas d'asymétrie de la longueur des membres.

Par contre, on note des anomalies osseuses :

- . cubitus valgus bilatéral et genu valgum,
- . anomalie bilatérale du 4ème orteil qui est court et implanté en arrière des autres orteils ; les deux pieds présentent une voûte un peu creuse.
- . mains normales.
- . d'autre part, les examens radiologiques nous surprennent en montrant la persistance, anormale semble-t-il chez une jeune fille de cet âge, non encore pubère il est vrai, de cartilage de conjugaison non encore soudés et de points d'ossification nettement visibles au niveau de la tête humérale et des têtes fémorales. Elles confirment l'anomalie du 4ème métatarsien qui est très court et en position anormale.

2) Neurologique

- Il n'existe pas de signes polynévritiques.

- . Motricité segmentaire tant distale que proximale tout à fait conservée aux membres supérieurs comme aux membres inférieurs.

- . Réflexes tendineux :
Tout au plus remarque-t-on une discrète diminution des réflexes ostéo-tendineux aux membres supérieurs qui contrastent avec des réflexes plutôt vifs aux membres inférieurs.
- . Aucun déficit sensitif tant superficiel que profond.
- . Une palpation soigneuse des divers nerfs superficiels ne permet pas de mettre en évidence une hypertrophie nerveuse.
- . Aucun signe de la série pyramidale.
Cutané plantaire indifférent.
Pas de trouble urinaire.
- . Du point de vue cérébelleux :
pas de dysmétrie.
Pas d'adiadococinésie.
On note cependant une grande hypotonie globale, symétrique.
- Paires crâniennes
 - . Diminution discrète de l'olfaction, sans anosmie vraie car la malade reconnaît parfaitement l'odeur de l'éther, de l'ammoniac.
 - . Aucun trouble de l'acuité visuelle.
Rétrécissement concentrique du champ visuel.
L'interrogatoire ne permet pas de retrouver la notion d'une héméralopie.
 - . Pas de paralysie des paires oculo-motrices.
 - . Pas de nystagmus.
 - . Pas de déviation des index.
 - . Pas de Romberg.
 - . Aucune atteinte des dernières paires crâniennes.
- Enfin, on ne note aucun déficit intellectuel.

3) Le reste de l'examen est normal

- Cardio-vasculaire :
pouls à 80 ; les pouls périphériques sont perçus.
Auscultation cardiaque normale.
- Pulmonaire :
Examen normal dans les deux champs.
- Abdomen :
Examen normal, ni foie, ni rate.

- Développement génital :
Jeune fille non encore réglée.

En conclusion, on ne trouve chez cette jeune fille :

- . que des malformations osseuses,
- . une discrète atteinte de l'olfaction,
- . et un rétrécissement concentrique du champ visuel.

Cela est trop peu pour porter le diagnostic de maladie de REFSUM, mais l'existence d'une semblable maladie chez le frère de la malade nous a incité à poursuivre nos investigations en ce sens.

Examens para-cliniques

1) Examens biologiques courants : ils sont tous normaux.

- Glycémie (4.4.67) : 1,01 g/l.
- Lipémie (5.4.67) : 4,58 g/l.
- Urines (8.4.67) : albumine 0,10 g/l
pas de sucre
cytologie : oxalate, nombreuses cellules épithéliales.
- Electrophorèse sanguine :
 - . protéines totales 73 g/l
 - . albumines 50,7 %
 - . globulines α 1 = 4,2
 α 2 = 10,1
 β = 12,6
 γ = 22,4.
- Mucopolysaccharides acides de l'urine
Méthode de DI FERRANTE & RICH :
Acide glycuronique 18,3 mg °/°°
soit 9,15 mg/24 heures
(normale de 5 à 16 ans : entre 4 et 15 mg/24 heures).
- Chromato-électrophorèse des acides aminés urinaires (6.4.67).
Amino acidurie normale.

2) Beaucoup plus intéressants sont les résultats suivants :

- Liquide céphalo-rachidien :
aspect clair
protéines 0,40 g/l
glucose 0,86 g/l
Na Cl 7,24 g/l

Du point de vue cytologique : 21 éléments/mm³, quelques hématies non crénelées.

Immuno-électrophorèse du L.C.R. (en acrylamide et immuno diffusion)

Protéines : 0,40 gr/l.

Préalbumine augmentée ainsi que les globulines :

α_1 et α_2 = les immuno globulines sont peu modifiées.

γ 2 macroglobuline est importante.

Conclusion : résultats évoquant le type dégénératif des classifications habituelles.

- Examen ophtalmologique

Pratiqué par le Dr ROUGIER, il a fait l'objet d'une présentation à la Société d'Oto-Neuro-Ophtalmologie de la Région Lyonnaise le 27 avril 1967.

L'acuité visuelle est de 10/10 pour chaque oeil.

Le champ visuel est nettement rétréci, concentriquement autour de 20 degrés des deux côtés, mais ce rétrécissement est moins aplati que chez son frère.

Pas de paralysie oculaire, réflexes pupillaires normaux.

Le fond d'oeil montre une nette migration de pigments à la périphérie de la rétine des deux côtés, peut-être encore plus marquée que chez le frère aîné. La rétine périphérique est nettement granitée avec un aspect "poivre et sel" typique. Enfin, les deux maculas sont également le siège d'une dégénérescence cirrhotique, grisâtre et un peu cyanotique.

Là encore, l'électrorétinogramme est très altéré, diminué d'environ 50 % par rapport aux tracés normaux.

Enfin, la malade présente une surélévation certaine de la courbe adaptométrique.

Ainsi, du point de vue ophtalmologique, il s'agit bien là d'une maladie de REFSUM découverte au cours d'un examen systématique.

- Examen électromyographique, pratiqué le 4 mai 1967 par le Dr BADY :

. Pédieux gauche : tracé normal.

. Vitesse de conduction dans le sciatique poplité externe gauche 58 m/s.

. Pédieux droit : silence électrique au repos, dans la contraction volontaire, tracé pas très riche mais où les fréquences obtenues ne sont pas supérieures à 20 c/s.

. vitesse de conduction dans le sciatique poplité externe droit 44 m/s.

. Abducteur du 5ème gauche : tracé normal.

. Vitesse de conduction dans le cubital gauche 31 m/s.

Conclusion : dans l'ensemble, les tracés obtenus sont normaux. Cependant, la vitesse de conduction dans le cubital gauche paraît diminuée, avec un temps de latence distal normal.

- Biopsie nerveuse (Dr TOMMASI : 6.4.67).

Le fragment examiné est constitué par du tissu adipeux qui renferme un filet nerveux assez volumineux, longitudinalement coupé ; sur ce filet nerveux, les lésions seraient assez comparables à celles qui ont été notées sur la biopsie précédente du malade du même nom (observation n° 1). Il existe en effet une sclérose intersticielle endo neurale et péri neurale indiscutable, moins accentuée que chez le malade du même nom ; comme chez ce dernier, nous n'avons pas remarqué d'hypertrophie schwannienne, concentrique ou non, bien appréciable. De même, il n'y a pas de dépôt anormal dans le tissu intersticiel ou dans la paroi des vaisseaux.

Au sein de cette fibrose nerveuse, les gaines myéliniques sont relativement raréfiées, parfois tuméfiées et boursouflées.

- Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques (Laboratoire de Chimie analytique de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Lyon).

esters d'acide gras	21 mars 1967		10 mai 1967	
	malade	témoin	malade	témoin
Palmitate	35,14 %	33,8 %	28,79 %	29,07 %
Myristate	5,95	7,8	1,38	1,8
Palmitoléate	3,42	4,7	3,45	4,2
Phytanate	7,17	0,4	11,53	/
Stéarate	10,29	11,3	9,61	8,07
Oléate	14,81	28,1	27,48	33,58
Linoléate	22,95	14,2	16,03	19,51
Arachidonate	/	/	1,70	3,68

Ces résultats ne laissent aucun doute. Le taux élevé d'acide phytanique du sérum de cette malade signe la maladie de REFSUM qui, pourtant, ne présente actuellement que très peu de signes évocateurs.

C / ENQUETE FAMILIALE

Elle a été réalisée par le Dr M. DAVID qui a examiné successivement tous les autres membres de la famille.

Cette enquête clinique a été complétée par :

- un examen ophtalmologique complet réalisé par le Dr ROUGIER,
- une chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques.

PERE des cas n° 1 et 2 : 42 ans, D... L

Antécédents héréditaires

Père décédé à 56 ans d'un accident vasculaire cérébral.

Mère 74 ans, en bonne santé.

Ils sont du même pays, de même que le père de Mme D... Cependant, aucune parenté n'est retrouvée de façon formelle.

Examen

Il est strictement négatif.

1) Morphologie

Poids 90,400 kg ; taille 1,87 m.

cheveux bruns, yeux bruns.

Les pieds sont normaux en dehors d'un affaissement de la voute plantaire.

Mains normales, pas de cubitus valgus.

2) Neurologique : strictement normal.

Examens paracliniques

- Examen ophtalmologique entière négatif

Acuité visuelle à 10/10 de chaque oeil.

Pas d'héméralopie.

Pas de rétrécissement du champ visuel.

Les fonds d'oeil sont normaux des deux côtés.

L'électrorétinogramme et la courbe adaptométrique sont entièrement normaux.

- Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques :

	du témoin	du père des cas 1 et 2
Phytanate	0,4 %	5,59 %

Il existe une augmentation substantielle, bien que moindre que dans le cas des deux malades, du taux d'acide phytanique chez le père. Cela pose le problème de l'expressibilité d'une éventuelle atteinte génétique dans le cas des hétérozygotes.

MERE des cas n° 1 et 2 : D... J., 43 ans

Antécédents

Héréditaires : Père âgé de 71 ans en bonne santé, du même village que les parents de M. D...
Mère âgée de 67 ans, en bonne santé.

Examen

1) Morphologie

Poids 57 kg, taille 1,63 m.
Cheveux blonds, yeux bleus.
Pieds plats, orteils normaux.
Mains normales, pas de cubitus valgus.

2) Neurologique

Examen strictement normal.

Examens paracliniques

- . Ophtalmologique :
Electrorétinogramme et courbe adaptométrique rigoureusement normaux.
- . Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques.

	témoin	mère des cas 1 et 2
Phytanate	0,4 %	4,57 %

Là aussi, comme dans le cas du père, on note une augmentation du taux d'acide phytanique sérique inférieur à celui des malades, mais néanmoins assez important.

FRERE des cas 1 et 2 : D... B, 13 ans 1/2

Antécédents

Héréditaires : nous les avons déjà donnés.
Personnels : rien de particulier.

Examen

1) Morphologique :

Taille 1,53 m,
cheveux blonds, yeux bleus.
Les pieds sont normaux, en dehors d'une voûte plantaire affaissée ;
les orteils sont normaux.
Mains normales, pas de cubitus valgus.

2) Neurologique :

On ne relève que deux choses chez ce sujet, qui sont probablement sans rapport avec la maladie étudiée :

- . des réflexes vifs aux membres inférieurs, avec trépidation épileptoïde indiscutable des deux côtés, mais sans Babinski,
- . une diminution nette, mais sans abolition des stylo-radiaux aux membres supérieurs.

Le reste de l'examen neurologique est normal.

Examens complémentaires

- Examen ophtalmologique :

L'acuité visuelle est de 10/10 de chaque oeil.
Il ne semble pas exister d'héméralopie.
Le champ visuel est normal, il n'y a pas de rétrécissement périphérique.
Enfin, le fond d'oeil est strictement normal, ne montrant aucune lésion dégénérative tant au centre qu'à la périphérie.
L'électrorétinogramme est normal.
Par contre, la courbe adaptométrique montre une légère surélévation du seuil lumineux brut terminal à la 25ème minute d'adaptation à l'obscur, au cours de l'examen intégral.
Cette modification de la courbe adaptométrique est le seul signe, sans doute prémonitoire d'une dégénérescence rétinienne qui va peut-être s'installer dans les années à venir.

- Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques :

	témoin	D.... B (frère des cas 1 et 2)
	0,4 %	/
Phytanate		

SOEUR : D... G, 9 ans

Antécédents

Héréditaires : déjà décrits.

Personnels : rien de particulier.

Examen

1) Morphologie

Taille 1,37 m

Yeux bleus, cheveux blonds cendrés.

Pieds normaux, en dehors d'une voute plantaire affaissée.

Mains normales, pas de cubitus valgus.

2) Neurologique

Examen strictement normal.

Examens paracliniques

- Examen ophtalmologique : entièrement négatif.

Acuité visuelle 10/10 de chaque oeil.

Il ne semble pas exister d'héméralopie.

Champ visuel entièrement normal.

Le fond d'oeil ne montre aucune lésion particulière de dégénérescence.

L'électrorétinogramme est normal.

La courbe adaptométrique n'a pu être pratiquée, en raison du manque de coopération dû au jeune âge de l'enfant.

- Chromatographie en phase gazeuse des lipides sériques :

	témoin	D... G (soeur des cas 1 et 2)
	0,4 %	7,5 %
Phytanate		

Ce résultat nous laisse perplexe, l'enfant est-elle atteinte de l'affection qui, actuellement, ne peut être décelée par aucun signe, ou bien s'agit-il d'une forme hétérozygote saine ? Seule l'évolution pourra nous renseigner.

CONCLUSIONS

La maladie de REFSUM, ou heredopathia atactica polineuritiformis, est une affection qui n'a été isolée que depuis peu de temps (1945), mais dont l'étude et la connaissance ont progressé très rapidement. Les données cliniques (37 cas relevés dans la littérature, en plus des trois que nous avons découverts) ont été très rapidement fixées et ne souffrent plus aucune contestation à l'heure actuelle. L'anatomie pathologique (11 cas dénombrés à ce jour) reste encore mal élucidée, probablement à cause du nombre restreint d'autopsies qui ont pu être pratiquées. Mais les découvertes sans doute les plus intéressantes restent celles que la biochimie a révélées : accumulation pathognomonique de l'acide phytanique dans le sérum des malades, expliquant ainsi le caractère de transmission génétique de l'affection.

L'observation que nous présentons est privilégiée en ce sens qu'elle a porté sur l'ensemble d'une famille comportant 3 cas de maladie de REFSUM, ce qui nous a permis d'approfondir nos connaissances concernant cette affection. Le premier cas nous a présenté un tableau clinique typique et complet de la maladie, confirmé naturellement par la biologie. Il semble surtout nécessaire d'insister sur le fait que les second et troisième cas, bien que ne présentant que très peu de signes cliniques, on pu être dépistés grâce à la notion d'une telle affection chez un collatéral et surtout grâce à la pratique systématique des examens complémentaires (étude du fond d'oeil, de l'électrorétinogramme et de la courbe adaptométrique, biopsie nerveuse, étude du taux d'acide phytanique sérique).

Cette histoire familiale illustre parfaitement cette maladie qui a une évolution progressive, débutant en général vers la deuxième décennie de la vie pour s'aggraver progressivement.

Sur le plan clinique, l'étude du cas n° 1 confirme les données antérieures qui sont actuellement bien définies.

Association :

- d'une polynévrite (avec la biopsie nerveuse une image de polynévrite hypertrophique progressive plus ou moins accentuée) associée à une ataxie.
- d'une scène ophtalmologique particulière avec héméralope (surélévation de la courbe adaptométrique), dégénérescence pigmentaire au fond d'oeil, altération de l'électrorétinogramme.

- d'une atteinte O R L avec surdité du type central et hypoosmie.
- d'une importante dissociation albumino-cytologique.
- et de troubles somatiques divers : anomalies osseuses, cutanées (ichtyose) et cardiaques (perturbations de l'E.C.G.).

Sur le plan anatomo-pathologique, au niveau des nerfs périphériques, on note à la biopsie une sclérose intersticielle endo et périneurale avec gaines myéliniques boursouflées, première étape vers la formation d'images en "bulbe d'oignon".

Sur le plan biologique, nous confirmons l'existence d'une nette élévation de l'acide phytanique sérique. Cette élévation semble être retrouvée, mais à un taux nettement plus faible chez les hétérozygotes (les parents de nos malades).

Enfin, sur le plan thérapeutique, il faut rappeler l'inexistence de moyens efficaces pour traiter cette affection, tout en rappelant cependant la possibilité d'une prophylaxie par suppression dans l'alimentation de toute source de phytol ou d'acide phytanique.

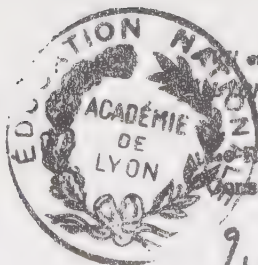
- o o o -

Le Président de la Thèse :

Pr Giraud P.

VU, le Doyen :

[Signature]
A. CIER



et permis d'imprimer

Le 21 NOV. 1967

Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

[Signature]

P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

ALEXANDER

Phytanic acid in the Refsum's syndrome.

Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 29, p.412 (1966).

ARONSON, SAILER

Cerebelar spinal fluid enzym.

Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 97, p.331 (1958).

ASHENHURST, MILLAR, MILLIKEN (1958)

Refsum's syndrome affecting a brother and two sisters.

Brit. Med. Journal, 16, P.415-417 (1958).

AVIGAN

The presence of phytanic acid in normal human and animal plasma.

Biochimica and Biophysica acta, 116, 2, p.391-394 (1966).

BERGSTROM S., TRYDING B., WESTOO G.

Intestinal absorption and metabolism of 2-2 dimethyl-stearic acid in the rat.

Biochem J., 38, P. 604 (1954).

BJORK, LINDBLOM, WADENSTEN

Retinal degradation in hereditary ataxia.

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 19, p. 186-193 (1956).

BONDUELLE M., BOUYGUES P., GLORMEAU & DELOUX G. (clinique) & LAUDAT Ph., WOLF L.M. (biochimie)

Maladie de Refsum : étude des lipides du serum et des urines.

Revue de Neurologie, 115, p. 933-942 (1966).

CAMBIER & SCHOTT

Maladie de Refsum.

Revue de Neurologie (1967).

CAMMERMEYER J.

Neuropathological changes in hereditary neuropathies. Manifestations of the syndrome neuropathia atactica polyneuritiformis in the presence of interstitial hypertrophic polyneuropathy.

Journ. Neuropath. and Exp. Neurol., 15, p. 340-367 (1956).

CARROLL K.K.

Separation of lipid classes by chromatography on florisil.
Journal of lipid Res, 2, p. 135 (1961).

CARTWRIGHT, MARKOWITZ

Studie of the copper metabolism (Wilson disease).
Amer. Journ. Med., 28, p. 555 (1960).

CLARK D.B. & CRITCHLEY M.

Heredopathia atactica polyneuritiformis.
Proc. R Soc. Med., 44, p. 689-690 (1951).

DEN H.

Biological oxydation of 2-2^{di} methyl octanoic acid.
Biochem. Biophys. Acta, 98, p. 462 (1965).

DEREUX J.

Maladie de Refsum.
Congrès de Rome/Excerpta Medica, 38, p. 103-104 (1961).

DEREUX J.

Maladie de Refsum.
Revue de Neurologie, 109, p. 599 à 608 (1963).

DEREUX J.

La maladie de Refsum. Etude biopsique d'un nerf au microscope électronique.
Gazette Médicale de France 1 n° 3, p. 817-825 (1964).

EDSTROM R., GRONTOFT O. & SANDRING H.

Refsum's disease : three siblings, one autopsy.
Acta psychiatrica and neurologica scandinavia, 39, p. 40-50 (1959).

ELDJARN L., TRY K. & STOKKE O.

Abnormal serum protein pattern in Refsum's disease.
Scandinavia Journ. Clin. Lab. Investig., 17 sup 86, p. 137 (1965).

ELDJARN L., TRY K. & STOKKE O.

Study of the defect in the degradation of fatty acid structures.
Scandinav. Journ. Clin. Lab. Investigations, 17 sup 86, p. 138 (1965).

ELDJARN L.

Heredopathia atactica polyneuritiformis ; a defect in the ω oxydation.
Scandinav. Journ. Clin. Lab. Investigations, 17, p. 178 (1965).

ELDJARN L., TRY K., STOKKE O.

Possibilités qu'ont les malades atteints d'heredopathia atactica polyneuritiformis d'oxyder et de dégrader certaines structures lipidiques ramifiées de type isopropénique.

Scandinav. Journ. of Clin. and Laborat. Invest., 18, p. 141 (1966).

ELDJARN, TRY K., STOKKE O.

The existence of an alternative pathway for the degradation of branch-chained fatty acids and its failiure in heredopathia atactica polyneuritiformis.

Biophys. Biochem. Acta, 116, 2, p. 395-397 (1966).

ELDJARN L., TRY K. & STOKKE O.

Dietary effects on serum phytanic acid levels and on clinical manifestations in heredopathia atactica polyneuritiformis.

The Lancet, 26, p. 691-693 (1966).

FLEMING R.

Refsum's syndrome. An unusual hereditary neuropathy.

Neurology, 7, p. 476-479 (1957).

FLOCH J., LEES M. & SLOANE STANLEY G.H.

Méthode simple pour isoler et purifier les lipides totaux des tissus animaux.

Journ. Biol. Chemis., 226, p. 497 (1957).

FREYCON

Le syndrome de Refsum.

Pédiatrie. T XVI, n° 4 (1961)

GORDON N. & HUDSON R.E.

Refsum's syndrome heredopathia atactica polyneuritiformis : a report of three cases, including a study of the cardiac pathology.

Brain, 82, p. 41-55 (1959).

HANSEN A.P.

L'acide 3/7/11/15 tétraméthyl hexadécanoïque. Sa présence dans les tissus de l'homme atteint du syndrome de Refsum.

Biochimica, Biophysica Acta, 106, p. 304-310 (1965).

HEYCOCK & WILSON

Diabetes mellitus in a child showing features of Refsum's syndrome.

Arch. Dis Childhood, 33, p. 320-322 (août 1958).

JEAN R.

Etude critique des polyradiculo-névrites à rechute.

Thèse de Médecine, Paris 1959, Dactylo, 139 pages.

KAHLKE W. & RICHTERICH R.

Refsum's disease ; an inborn error of the lipid metabolism, with storage of 3/7/11/15 tétraméthyl-hexadécanoic acid.

American Journ. of Medicine, 39, p. 237-241 (août 1965).

KAHLKE W. & WAGENER

Conversion du phytol (H₃) en acide phytanique et son incorporation dans les fractions lipidiques dans l'hérodopathia atactica polyneuritiformis.

Metabolism, 15 n° 8, P. 687-693 (août 1966).

KJELLSON L.

Refsum sjukdom.

Nord Med., 49, p. 460-463.

KLENKE E. & KAHLKE W.

Hoppe-Seyler's Z physiol Chem. 333, p. 133 (1963)

LE RUMEUR J.

Les rechutes dans le syndrome de Guillain-Barré.

Thèse de Médecine, Paris 1942, Maloine Ed., 44 pages.

MILOSLAWICH

Occurrence of lipoids in urine.

Jour. of Labo and Clin. Med., 13, p. 542 (1928).

MIZE C.E., AVIGAN J., BAXTER J.H., FALES H.M. & STEINBERG D.

Metabolism of phytol U ¹⁴ C and phytanic acid in the rat.

Journ. of lipid Research, 7, p. 692-697 (1966).

NATRASS F.J.

Recurrent hypertrophic neuritis.

Journ. of Neurology and Psychopathology, 2, p. 1921-45 (1959).

NEVIN N.C., CUMINGS J.N. & Mac KEOWN F.

Refsum's syndrome, Heredopathia atactica polyneuritiformis.

Brain (juin 1967), p. 419-428.

OLESEN T.B.

A case of heredopathia atactica polyneuritiformis (Morbus Refsum).

Acta Psychiat. And Neurol. Scandinav., 32, p. 83-88 (1957).

PECKER J., FEUVRIER Y. & LE HUEROU Y.

Maladie de Refsum : diagnostic avec certaines polyradiculonévrites à rechute.
Revue de Neurologie, 109, p. 39-44 (1963).

PLUVINAGE

Une entité nouvelle : la polynévrite ataxique héréditaire.

E M C Neurologie II, 17 083-8.

PREISS B. & BLOCK K.

ω oxydation des longues chaines d'acides gras dans le foie du rat.
Journ. Biol. Biochem., 239, p. 85 (1964).

RAKE M. & SAUNDERS M.

La maladie de Refsum ; un désordre du métabolisme lipidique.

Journal of Neurology, neurosurgery and psychiatry, 29, p. 417 (1966).

REESE H. & BARETA J.

Heredopathia atactica polyneuritiformis.

Journ. of Neuropath. and Exper. Neurol., 9, p. 385-395 (1950).

REFSUM S.

Heredo ataxia hemeraloptica polyneuritiformis : a familial syndrome not previously described;preliminary report.

Nord Med., 28, p. 2682 (1945).

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis : a familial syndrome not hitherto described ; a contribution to the clinical study of the hereditary diseases to the nervous system.

Acta psychiat. and Neurol. supp. 38 (1946).

REFSUM S., SALOMONSEN L., SKATUEDT M.

Heredopathia atactica polyneuritiformis in children ; preliminary communication.

Journ. Pediat., 35, p. 335 (1949).

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis.

Journ. Nerv. and Ment. Disease, 116, p. 1046-50 (1952).

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis.

Acta genetica et statistica Med., 7, p. 344-347 (1957).

REFSUM S.

Heredopathia atactica polyneuritiformis reconsideration.
World Neuro, 1, p. 334-347 (1960).

RICHTERICH R., Van MECHELEN & ROSSI

Refsum's disease an inborn error of lipid metabolism with storage of
3/7/11/15 tetramethyl hexadecanoic acid.

American Journal of Medecine, 39, p. 230-241 (août 1965).

SAIFER, VOLK

Neuranimic acid (sialic acid) in amaurotic family idiocy.

American Journal Dis. Child., 97, p. 445 (1945).

SALOMONSEN L., SKATVEDT

Four cases of heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum) in children.

Acta Pediat., supp. 77, p. 44-48 (1949).

SIMON E., EISENGART A., SUNDHEIM I. & MILHORAT A.T.

Metabolisme de la vitamine E II, purification et détermination des métabolites
urinaires de l' tocophérol.

Ibid. 221, p. 807 (1956).

STEINBERG D., AVIGAN J., MIZE C. & BAXTER J.

Phytanic acid formation and accumulation in phytol - fed rats.

Biochem. Biophys. Res. Commu., 19, p. 412 (1965).

STEINBERG S., AVIGAN J., MIZE C., ELDJARN L., TRY & REFSUM

Conversion of U¹⁴C phytol to phytanic acid and its oxydation in heredopathia
atactica polyneuritiformis.

Biochem. Biophys. Res. Commu., 19, p. 783 (1965).

STERNLIEL, SCHNEINBERG

Ceruloplasmin in health and disease.

Am. New York Acad. Sc., 94, p. 71 (1961).

STOFFEL W. & KAHLKE W.

The transformation of phytol into 3/7/11/15 tetramethyl hexadecanoic acid
(phytanic acid) in heredopathia atactica polyneuritiformis (Refsum's syndrome).

Biochem. Biophys. Res. Commu., 19, p. 33 (1965).

THIEBAUT

Intervention à propos de la communication de MM. Van BOGAERT & Collaborateurs
sur la neuropathologie de la maladie de Refsum.

Revue de Neurologie, 116 n° 3 (1967).

THIEBAUT F., LEMOYNE J., GUILLAUMAT L.
La maladie de Refsum.
Revue de Neurologie, 104, p. 152 (1961).

TOUSSAINT D., COERS C., TOPPEL
Heredopathia atactica polyneuritiformis (syndrome de Refsum). Constatations cliniques et biopsiques.
Bull. de la Soc. Belge d'Ophthalmo., 122, p. 383 (1959).

TRY K., STOKKE O., ELDJARN N.
Two new cases of heredopathia atactica polyneuritiformis with accumulation of phytanic acid.
Scandinav Journ. of Clin. and Labora. Invest., 17 sup. 86, p. 195 (1967).

TRYDING N.
Absorption intestinale et métabolisme de l'acide 2-2 diméthyl stéarique chez l'homme.
Ark Kenir, 11, p. 307 (1957).

Van BOGAERT, Van MECHELEN, MARTIN & GUAZZI
Sur la neuropathologie de la maladie de REFSUM-THIEBAUT.
Revue Neurologique, 116, p. 229 (1967).

VELTEMA A.N. & VERJAAL A.
Sur un cas d'heredopathia atactica polyneuritiformis.
Revue de Neurologie, 104, p. 15-23 (1961).

VERKADE P.E., Van DER LEE J. & ELZAS M.
Recherches sur le métabolisme des lipides XII.
Biochem. Biophys. Acta, 2, p. 38 (1948).

WAKABAYASHI K., SHIMAZONO N.
Etudes sur l' ω oxydation des acides gras in vitro I.
Ibid, 70, p. 132 (1963).

TABLE DES MATIERES

- <u>HISTORIQUE</u>	page	1
A/ Bilan		1
B/ Evolution des idées		4
- <u>CLINIQUE</u>		6
A/ Tableau neurologique		6
B/ Tableau ophtalmologique		10
C/ Tableau O R L		11
D/ Tableau somatique		12
- <u>EVOLUTION DE L'AFFECTION</u>		14
- <u>EXAMENS DE LABORATOIRE ET TROUBLES BIOLOGIQUES</u>		17
Examens biologiques courants		17
Perturbations biologiques		17
Perturbations pathognomoniques		21
- <u>DONNEES GENETIQUES</u>		23
- <u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE</u>		24
Foie et reins		
Muscles squelettiques		
Myocarde		
Oeil		
Système nerveux central		
Système nerveux périphérique		
- <u>DIAGNOSTIC</u>		29
Diagnostic positif		
Diagnostic différentiel		
Diagnostic nosologique		

.../...

- <u>BIOCHIMIE</u>	page	32
A/ Méthode d'étude		32
B/ Isolement et identification acide gras		33
C/ Répartition acide phytanique		35
D/ Données actuelles sur le métabolisme de l'acide phytanique		40
- <u>THERAPEUTIQUE</u>		52
- <u>OBSERVATIONS</u>		53
observation n° 1		53
observation n° 2		61
enquête familiale		67
- <u>CONCLUSIONS</u>		71

BIBLIOGRAPHIE

